ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра Онкологии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Орлова Р.В.

«\_\_»\_\_\_\_\_\_\_2016 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

На тему: «Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта в Санкт-Петербурге»

Выполнил: студент 607 группы

Эльмурзаев Алим Баширович

Научный руководитель:

д.м.н.,проф. Орлова Рашида Вахидовна

Санкт-Петербург

2016 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

[ГЛОССАРИЙ 3](#_Toc448284905)

[ВВЕДЕНИЕ 4](#_Toc448284906)

[Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 7](#_Toc448284907)

[1.1 Эпидемиология эндокринных опухолей 7](#_Toc448284908)

[1.2 Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта 10](#_Toc448284909)

[1.2.1 Морфологическая диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта 12](#_Toc448284910)

[1.3 Различные методики лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта 16](#_Toc448284911)

[1.3.1 Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта 16](#_Toc448284912)

[1.3.2 Системное лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта 22](#_Toc448284913)

[Глава 2. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА 33](#_Toc448284914)

[2.1 Характеристика клинического материала и методов 33](#_Toc448284915)

[2.2 Статистическая обработка 33](#_Toc448284916)

[ГЛАВА 3 Результаты собственного исследования 34](#_Toc448284917)

[3.1 Определение клинико-морфологических характеристик больных НЭО желудочно-кишечного тракта 34](#_Toc448284918)

[3.2 Статистика по иммуногистохимическим маркерам 42](#_Toc448284919)

[Заключение 53](#_Toc448284920)

[Выводы: 54](#_Toc448284921)

[СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ: 55](#_Toc448284922)

ГЛОССАРИЙ

АГ – ангиография

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимия

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭН1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа

НЭО – нейроэндокринные опухоли

СТР - стрептозотоцин

ТАРЭ - трансартериальная радиоэмболизация

ТАХЭ - трансартериальная химиоэмболизация

ТАЭ - трансартериальная эмболизация

УЗД - ультразвуковая диагностика

ХТ – химиотерапия

ЭМ - электронная микроскопия

APUD - Amine precursor uptake and decarboxillation

131-I-MIBG - 131-I-метайодбензилгуанидин

5-ОИУК - 5-оксииндолуксусная кислота

### ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются сравнительно редкой и до сих пор далеко не полностью изученной патологией. Частота нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не превышает 2% от всех опухолей данной локализации. Однако их истинную частоту установить сложно, так как, обладая различной функциональной активностью, некоторые опухоли могут иметь индолентное течение, длительное время протекать бессимптомно и часть из них является случайной находкой при аутопсии.

Функционально активные опухоли, как правило, имеют злокачественное течение, нередко обладают высоким пролиферативным потенциалом, а их клинические проявления определяются синдромами гиперпродукции регуляторных пептидов, которые развиваются у данной категории больных. Нередко болезнь сопровождается так называемым карциноидным синдромом: боли в животе, диарея, гиперемия кожи, «приливы». Поэтому многие больные длительно получают неадекватное лечение по поводу различной, в т.ч. эндокринной, патологии. В среднем проходит 5-7 лет от появления первых симптомов заболевания до установления точного диагноза и начала специфического лечения (Симоненко В.Б., 2010) [11].

НЭО ЖКТ представлены двумя основными группами: карциноиды и опухоли поджелудочной железы. В настоящее время при подозрении на НЭО использование современного комплекса методов исследования приводит к правильному установлению диагноза приблизительно в 77% случаев (Симоненко В.Б., 2010) [11]. Однако к моменту установлению окончательного диагноза метастазы выявляются почти у половины больных. При этом пятилетняя выживаемость не превышает 50% (Kaltsas G.A., 2004) [45].

При высокодифференцированных индолентно протекающих опухолях основным методом лечения является операция. При агрессивных, местно-распространенных и генерализованных опухолях считается оправданным удаление первичной опухоли с максимальной циторедукцией. Нередко причиной смерти этих больных является не прогрессия опухоли, а осложнения, развившиеся в результате гормональной гиперпродукции. Поэтому такой подход не только увеличивает длительность безрецидивного периода, но и устраняет нежелательные угрожающие жизни симптомы заболевания.

Учитывая запоздалую диагностику, а также клинически скрытое течение некоторых опухолевых очагов, большинству больных с НЭО ЖКТ требуется системное лечение, которое обладает как специфическим, так и симптоматическим эффектом. До сих пор возникают трудности в назначении адекватной терапии. Прежде всего, это связано с морфологической и биологической гетерогенностью НЭО. Высокодифференцированные опухоли, в отличие от низкодифференцированных, обладают минимальной чувствительностью к химиотерапии. На чувствительность к цитостатикам влияет локализация, морфологическая структура, активность процесса. Сейчас ведется активный поиск факторов прогноза, а также факторов, предсказывающих эффективность того или иного вида системного лечения. С одной стороны, анализируется прогностическая значимость клинико-патоморфологических характеристик, а с другой – молекулярно-генетических параметров НЭО.

Пока нет четкого алгоритма и точных мишеней для системного лечения НЭО ЖКТ. Поэтому актуальным становится изучение факторов прогноза, основанное на анализе клинико-морфологических характеристик и молекулярно-биологических особенностей НЭО. Результаты такого исследования в перспективе позволят определить пути оптимального персонифицированного лечения больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

**Цель работы:** анализ клинико-морфологических особенностей нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта для выявления статистических данных в Санкт-Петербурге.

**Задачи:**

1. Оценка частоты заболеваемости НЭО ЖКТ за 2012-2015гг;

2. Оценка клинико-морфологических показателей нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного;

3. Оценка результатов иммуногистохимического исследования;

# Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К эндокринным относят опухоли, возникающие из клеток, так называемой диффузной эндокринной системы. Эти клетки находятся в разных частях организма и играют важную роль для поддержания гомеостаза. Клетки диффузной эндокринной системы способны вырабатывать регуляторные факторы – гормоны и нейромедиаторы. Эти клетки поглощают предшественников аминов и путем декарбоксилирования превращают их в биогенные амины и/или полипептидные гормоны. Нейроэндокринные клетки продуцируют такие же вещества, как и нейроны, однако они принимают участие в паракринной регуляции органов, а не в топической, осуществляемой нервными клетками. Опухоли, развивающиеся из нейроэндокринных клеток, продуцируют регуляторные вещества, и этим обусловлены специфическая клиническая картина и особенности течения данного заболевания, а также особенности оценки прогноза нейроэндокринных опухолей. Нейроэндокринные клетки присутствуют практически во всех органах и являются важнейшим компонентом поддержания гомеостаза. В результате нейроэндокринные опухоли могут развиваться практически во всех органах, где в норме содержаться нейроэндокринные клетки.

## Эпидемиология эндокринных опухолей

Нейроэндокринные опухоли относятся к сравнительно редкой патологии и встречаются с частотой 12-15 случаев на 1 млн. населения. Однако за последние 30 лет отмечается довольно интенсивный рост заболеваемости, с ежегодным приростом около 3%. Об истинных цифрах заболеваемости говорить сложно, так как определенная доля опухолей обладает клинически латентным течением. При этом часть таких опухолей не манифестирует в течение жизни, а другая часть выявляется на стадии диссеминации процесса.

Нейроэндокринные опухоли включают широкий спектр новообразований: карциноидные опухоли, различные панкреатические эндокринные опухоли, мелко- и крупноклеточные нейроэндокринные опухоли, медуллярный рак щитовидной железы, некоторые опухоли гипофиза, гломусные опухоли, феохромоцитому. В целом по сравнению с аденокарциномами НЭО ЖКТ встречаются относительно редко. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Research), в период с 1973 г. по 2002 г. из общего числа выявленных опухолей (n = 3 122 042) на нейроэндокринные опухоли приходилось только 2,2% [25].

По данным программ SEER НЭО желудка составили 4,1% от всех НЭО, зарегистрированных в период с 1950 по 1999гг, при этом частота заболеваемости у женщин была выше (соотношение показателей у мужчин и женщин составляет 0,57).

В регистре, включившем 13 715 случаев НЭО, чаще всего встречались новообразования тонкой кишки (25,2%) [68]. Данные регистра SEER свидетельствуют о том, что на НЭО тонкой кишки приходится 43,5% от всех опухолей тонкой кишки с преобладанием заболеваемости у мужчин (соотношение показателей у мужчин и женщин составляет 1,13). На НЭО толстой кишки приходится 7,84% от всех НЭО, а слепой кишки — 34,5%. Доля НЭО прямой кишки составляет 13,7% от общего числа НЭО ЖКТ. [68] Заболеваемость мужчин и женщин существенно не отличаются (по данным регистра SEER, соотношение показателей у мужчин и женщин составляет 1,13). Crocetti Е., и Paci Е. также обнаружили гендерные отличия в заболеваемости НЭО ЖКТ. Проанализировав 6830 случаев НЭО, они отметили увеличение частоты заболеваемости НЭО желудка у женщин, в то время как у мужчин превалирует НЭО тонкой и прямой кишки [25]

На НЭО поджелудочной железы приходится 0,73% от общего числа НЭО в базе данных общих SEER. Метастазирование у больных с НЭО поджелудочной железы варьирует в диапазоне 72-81 % случаев, а общий показатель 5-летней выживаемости составляет 37,5%

По данным популяционного ракового регистра Мин.Здрава РФ за период 2010-2015 НЭО желудка составили менее 0,1% удельного веса всех злокачественных опухолей желудка, НЭО тонкого кишечника - 15,2% от всех злокачественных опухолей тонкого кишечника; НЭО ободочной кишки - 0,3% от всех злокачественных опухолей ободочной кишки; НЭО прямой кишки - 0,2% от всех злокачественных опухолей прямой кишки [7].

Уже есть опыт эффективного применения ингибиторов тирозинкиназы ALK у больных с ALK-транслоцированными карциномами легкого. Учитывая, что немелкоклеточный рак легкого развивается из элементов APUD системы, целесообразно изучить прогностическую и предсказывающую значимость ALK-транслокации и при НЭО ЖКТ.

Известно, что уровень экспрессии и мутация гена BRCA1 играют одну из ключевых ролей в патогенезе рака молочной железы, рака яичников, рака предстательной железы и ряда других злокачественных опухолей. Основной мишенью мутации данного гена являются гормонозависимые органы. В настоящее время тактика системного лечения опухолей молочной железы и яичников учитывает данную мутацию в отношении назначения препаратов платины. Имеются предпосылки к тому, что уровень экспрессии гена BRCA1 имеет прогностическую значимость и при НЭО ЖКТ.

## Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

В диагностике НЭО ободочной кишки первостепенное значение принадлежит ирригографии и колоноскопии. НЭО прямой кишки выявляются при ректоскопии.

Гастроскопия и колоноскопия позволяет диагностировать НЭО переднего и заднего отделов пищеварительной трубки (классификация ниже), а капсульная эндоскопия и энтероскопия - НЭО среднего отдела [64]. Последние два метода особенно интенсивно развиваются в настоящее время и позволяют по данным разных авторов в 33-72% случаев выявлять НЭО тонкой кишки [19,56].

По данным Varas Lorenzo M.J. с соавт., чувствительность и диагностическая ценность эндоскопической ультрасонографии в дооперационной диагностике НЭО ЖКТ составляет 81% и 78%, специфичность 80%. Для выявления опухолей менее 1 см эндоскопическая сонография превосходит другие методы [117].

Преимуществом КТ является ее способность точно определять положение опухоли по отношению к прилежащим структурам и органам. Также КТ является наиболее эффективным лучевым методом выявления локализации метастазов НЭО и оценки ответа на системную терапию [50]

В настоящее время значительную роль в диагностике НЭО играет ангиография (АГ). Этот инструментальный метод используется в основном в тех случаях, когда неинвазивные методы не дают необходимой информации и существуют предпосылки к необходимости оперативного лечения. Ангиография чрезвычайно полезна для изучения метастазов в печень, что связано с различными размерами и обильной неоваскуляризацией этих образований, что хорошо выявляется с помощью АГ [11].

Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы также требует комплексного подхода к выбору инструментальных методов. Одним из основных факторов, влияющих на эффективность методов визуализации, будет являться размер опухоли. Так, компьютерная томография позволяет выявить инсулиному у 50% пациентов, однако при размере опухоли меньше 1,0 см НЭО будет обнаружена с помощью КТ лишь у 25% больных. Чувствительность селективной ангиографии в этом случае составляет менее 50%. Спиральная компьютерная томография, МРТ и эндоскопическое ультразвуковое исследование поджелудочной железы обладают большей чувствительностью и позволяют обнаружить данную опухоль у 80-90% больных. Гастриномы поджелудочной железы хорошо выявляются при диаметре опухоли более 1,5—2,0 см [1,9].

Ряд исследователей высказывают мнение о недостаточной чувствительности КТ, МРТ, УЗИ и селективной ангиографии для диагностики НЭО поджелудочной железы до хирургического лечения. Эти авторы называют методом выбора в диагностике опухолей данной локализации эндоскопическую ультрасонографию [26,51,68].

В 90% нейроэндокринных опухолях были обнаружены рецепторы к соматостатину, что позволило разработать новый способ визуализации НЭО или их метастазов с помощью сцинтиграфии на основе 111-In-пентетреотида (октреотида), аналога соматостатина с радиоактивной меткой [44,101]. Также используется сцинтиграфия с 131-I-метайодбензилгуанидином (131-I-MIBG), который накапливается в аргентафинных гранулах клеток НЭО. Этот метод может быть применен у большинства пациентов с данными опухолями [111,118]. Различные авторы отмечают достаточно высокую чувствительность описанного метода – 72-88% [22,67], что позволяет широко использовать радиоизотоный метод для определения локализации НЭО и метастазов.

Инструментальные методы диагностики при подозрении на первичную опухоль или рецидив НЭО сочетают с лабораторными методами. Для этого определяют уровень серотонина в крови, наличие хромогранина-А в плазме, раковоэмбрионального антигена, 5-ОИУК в моче. По биохимической реакции судят об эффективности системного лечения. Пока нет однозначного отношения к прогностической значимости биохимических маркеров, однако их снижение может говорить о ремиссии заболевания.

Анализируя эффективность методов инструментальной диагностики НЭО ЖКТ, можно сделать вывод, что ни один из них не позволяет установить точный диагноз на дооперационном этапе. По-видимому, это связано с отсутствием патогномоничных лучевых симптомов, характерных именно для НЭО. Только сочетание клинической симптоматики поражения органов брюшной полости с симптомами гормональной активности (при отсутствии органических изменений в эндокринных органах) позволяют заподозрить наличие нейроэндокринной опухоли.

Таким образом, существующие методы лучевой диагностики скорее носят ориентировочный и уточняющий характер, позволяя определить степень местного и отдаленного распространения процесса.

## Морфологическая диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

Гистологические методы при изучении нейроэндокринных опухолей необходимо использовать для подтверждения эндокринной природы исследуемого новообразования и проведения дифференциальной диагностики с опухолями другого гистогенеза. Кроме того, данное исследование позволяет определить степень злокачественности НЭО, а гистологический тип опухоли является важным прогностическим фактором.

Материал для гистологического исследования в дооперационном периоде может быть получен путем прицельной биопсии, однако в большинстве случаев исследование проводится в послеоперационном периоде с использованием материала удаленной опухоли.

Морфологическое строение нейроэндокринных опухолей будет различаться в зависимости от локализации этого новообразования. Для НЭО тонкой и ободочной кишки, а также для опухоли червеобразного отростка характерна форма узла, который располагается в толще слизистой оболочки или в подслизистом слое. Иногда наблюдается изъязвление на поверхности опухоли, нередко происходит обтурация просвета кишечника данным новообразованием. НЭО в прямой кишке и в желудке чаще всего выглядят как полип. Эти опухоли не имеют капсулы и характеризуются способностью к инфильтративному росту в слизистый и мышечный слои, а также могут метастазировать [6].

Для гистологического строения НЭО характерно наличие высокодифференцированных клеток, крупных, светлых, с эозинофильной цитоплазмой и апикальным расположением ядра. Эти клетки формируют альвеолярноподобные или трабекулополобные комплексы, объединяются в железистые или солидные структуры. Строма НЭО характеризуется обилием соединительнотканных элементов. Все эти признаки позволяют предположить эндокринную природу опухоли. Характерный ультраструктурный признак клеток НЭО – большое количество типичных секреторных гранул, характеризующихся различной формой, размерами и строением [30]. Количество, размер и форма этих гранул могут меняться в соответствии с функциональной активностью опухоли [57].

Объединение гистологического строения и эндокринных характеристик опухолевых клеток привело к созданию «морфофункциональной» классификации, разработанной и принятой Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2000 году и доработанной в 2010 году. [104].

НЭО ЖКТ различных локализаций морфологически гетерогенны, однако все они вне зависимости от расположения разделены на три основные группы:

1. Нейроэндокринная опухоль низкой степени гистологической злокачественности (G1)

2. Нейроэндокринная опухоль промежуточной (умеренной) степени гистологической злокачественности (G2)

3. Нейроэндокринная карцинома высокой степени гистологической злокачественности (G3) (мелкоклеточный тип). Нейроэндокринная карцинома высокой степени гистологической злокачественности (G3) (крупноклеточный тип)

Определенные трудности возникают при морфологической диагностике опухолей 2 группы, которые клинически зачастую протекают достаточно гетерогенно. Кроме того, могут быть противоречия в определение степени дифференцировки. В частности, по морфологическим параметрам опухоль может соответствовать высокой степени дифференцировки, а по значению индекса Ki67 и митотическому индексу – низкой степени дифференцировки. Иногда возникают проблемы в определении степени злокачественности (G) из-за несоответствия пролиферативной активности митотическому индексу, а также из-за отсутствия адекватного пограничного значения индекса Ki67. Все это может приводить к назначению неадекватного системного лечения. Поэтому при дифференциальной диагностике доброкачественно протекающих (низкого риска злокачественности) эндокринных опухолей и опухолей с более высоким риском злокачественности в настоящее время приходится учитывать множество клинических и морфологических параметров опухоли: размер и локализация опухоли, инвазию сосудов, клеточную атипию, митотический индекс, пролиферативную активность (Ki67) и тканево-специфическую (эутопическую) или неспецифическую (эктопическую) выработку гормонов в сочетании с эндокринными синдромами. Например, в качестве дифференциальных признаков злокачественности карциноидов червеобразного отростка некоторые авторы выделяют выраженную дисплазию клеточных элементов и появление редких фигур митоза [10], инфильтрацию периаппендикулярной жировой клетчатки с обширной периневральной инвазией [106], а также вовлечение серозы [105].

Тем не менее, на практике гистологически отличить злокачественный вариант карциноида от доброкачественного довольно трудно. Карциноид - потенциально злокачественная опухоль, о степени злокачественности которой, можно зачастую судить только при наличии метастазов, так как все общепринятые морфологические критерии не всегда отражают истинное положение вещей.

НЭО поджелудочной железы характеризуются ростом в виде трабекул, альвеол, микродолек, трубочек, периваскулярных розеток, солидных полей или ацинарноподобных структур. В основном, опухолевые клетки однородны по размеру и форме, цитоплазма выраженная, эозинофильная, ядра одинаковой формы. Митозы у этих клеток встречаются чрезвычайно редко, иногда можно обнаружить плеоморфные клетки, однако плеоморфизм и наличие митозов не имеют прогностической ценности. Для таких опухолей характерно наличие богатой капиллярной сети, количество стромы варьируется [23].

Учитывая определенные несоответствия морфологической структуры НЭО поджелудочной железы и карциноидов, и их клинического течения, на 11 Ежегодной конференции ENETS (Барселона, март 2014) рассмотрены новые подходы к делению НЭО по степени злокачественности. Предложено во второй группе НЭО выделить три подгруппы, а в третьей – четыре подгруппы. Эти подгруппы учитывают пограничные формы НЭО, на основании которых будет легче определить прогноз заболевания. Эти изменения являются лишь шагом к созданию более совершенной классификации НЭО ЖКТ [3].

Таким образом, морфологическое заключение является неотъемлемым компонентом комплексной диагностики нейроэндокринных опухолей. Точный патоморфологический диагноз приобретает еще большее значение при наличии местно-распространенного или диссеминированного процесса, так как в такой ситуации первостепенное значение отводится системным методам лечения. Вариант медикаментозного лечения, схемы и последовательность назначения препаратов, т.е. алгоритм всего системного лечения полностью зависит от корректного морфологического диагноза.

## 1.3 Различные методики лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

## 1.3.1 Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

Хирургическое лечение является основным методом лечения НЭО ЖКТ. Для пациентов со всеми разновидностями данных новообразований общая пятилетняя выживаемость при оперативном лечении равна 60%. Однако тактика и объем хирургического лечения зависимости от локализации нейроэндокринных опухолей и от распространенности опухолевого процесса.

Большинство авторов считает необходимым типоспецифический подход к лечению НЭО желудка. Выделяют три типа нейроэндокринных опухолей данной локализации. Для нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа показана связь с атрофическим гастритом, эти новообразования считаются доброкачественными, для них характерен низкий риск развития метастазов. НЭО 2 типа ассоциированы с синдромом Золингера-Эллисона, эти опухоли могут давать отдаленные метастазы. Однако метастазирование наиболее характерно для 3 типа НЭО, локализованных в желудке, которые являются спорадическими. При 1 и 2 типе опухолей предпочтительной стратегией лечения считается эндоскопическая резекция желудка в сочетании с использованием аналогов соматостатина, в то время как при 3 типе НЭО оправдано применение агрессивных хирургических подходов [64,72,99]. Например, Jordan Р.Н. считает, что наиболее подходящей тактикой в данном случае будет субтотальная резекция желудка и последующее наблюдение, а гастрэктомию нужно проводить больным с распространенной НЭО, инвазирующей стенку желудка, либо в случае желудочного кровотечения [43]. Другие авторы признают возможным применение эндоскопической резекции при ранних нейроэндокринных опухолях желудка, для которых доказана ассоциация с гипергастринемией [32].

Подобный дифференцированный подход принят и для НЭО двенадцатиперстной кишки. Sugimoto К. и соавт. рекомендуют эндоскопическую резекцию опухоли в качестве хирургической тактики при дуоденальной нейроэндокринной опухоли, расположенной в подслизистом слое, размером менее 1 см при отсутствии метастазов [109]. В то же время Zyromski N.J. и Kendrick M.L. считают предпочтительной эндоскопическую резекцию при дуоденальных опухолях размером менее 2 см, а при НЭО размером от 1 до 2 см рекомендуют трансдуоденальную резекцию с дальнейшим эндоскопическим контролем [122].

Несколько иной подход к лечению НЭО тонкой кишки. В частности, Ito Н., проанализировав 20-летние результаты хирургического лечения НЭО, пришел к выводу, что благоприятный прогноз у пациентов с НЭО данной локализации взаимосвязан с выполнением радикальной операции даже при минимальных размерах опухоли [40].

При лечении нейроэндокринных опухолей прямой кишки эффективной является эндоскопическая резекция. Это связано с тем, что большинство этих новообразований не выходят за пределы подслизистой оболочки кишки и имеют размеры менее 1-2 см, а метастазирование в лимфатические узлы ограничено [54,78]. Хотя Araki Y. и соавт. рекомендуют подход, который состоит в применении видеохирургической трансанальной резекции только при доброкачественных НЭО проксимального отдела прямой кишки [15], ряд авторов рекомендует трансанальную эндоскопическую резекцию для иссечения любых опухолей размером менее 1 см, локализованных на 4-18 см выше ануса и ограниченных подслизистым слоем. Благодаря такому подходу уменьшается время операции, снижается кровопотеря и частота развития осложнений, а рецидивы не наблюдаются в среднем в течение 39 месяцев [19,52].

При подозрении на наличие регионарных метастазов в случае НЭО средней кишки необходимо удаление первичной опухоли с диссекцией мезентериальных лимфоузлов с последующим системным лечением. При таком подходе медиана общей выживаемости по данным Hellman P. составляет 7,4 года. Причем согласно результатам данной работы лимфодиссекция оправдана даже в случае метастатического поражения печени, так как такой вариант лечения улучшает показатели выживаемости и уменьшает симптомы гормонально продукции [38].

При хирургическом лечении НЭО червеобразного отростка Stinner В., и Rothmund М. предлагают ориентироваться в первую очередь на размер новообразования. Опухоли менее 1 см редко метастазируют, что позволяет ограничиться выполнением аппендэктомии. Опухоли более 2 см требуют правосторонней гемиколэктомии из-за значительного риска метастазирования. McCusker M.E., Maggard М.А. также показали в своем исследовании, что при опухоли более 2 см необходимо выполнять правостороннюю гемиколэктомию. В тоже время в большинстве клиник в 28% случаев в такой ситуации выполняется аппендэктомия, то есть значительная часть пациентов с опухолями червеобразного отростка не получают адекватного хирургического лечения [61,65].

Оптимальный объем операции при опухолях 1-2 см не определен, поэтому для решения вопроса о варианте операции авторы предлагают учитывать другие характеристики опухоли (т.е., инвазию мезоаппендикса, сосудистую инвазию, митотическую активность, маркеры пролиферации). Трудности возникают при выявлении в опухоли червеобразного отростка бокаловидных клеток, которые имеют признаки как НЭО, так и аденокарциномы. В такой ситуации авторы предлагают выполнять гемиколэктомию [106]. Такого же мнения придерживается и ряд других исследователей [58]. В свою очередь Bartos М., Stancu М., и McCusker М.Е. считают, что на выживаемость пациентов с НЭО червеобразного отростка первостепенное влияние оказывает распространенность процесса (вовлечение серозной оболочки, выход опухоли за пределы аппендикса, локализация опухоли в основании отростка) на момент постановки диагноза, а не гистологическое строение опухоли [17,66,105].

При НЭО поджелудочной железы объем операции зависит от размера очага, а также его локализации в железе. Варианты операции варьируют от резекции до тотального удаления или панкреато-дуоденальной резекции. В исследовании Paulus G. выполнено сравнение эффективности резекций и более объемных агрессивных вмешательств у 45 пациентах с НЭО поджелудочной железы. При резекции R0/R1 2- и 5-летняя общая выживаемость составила 80% и 60% соответственно, тогда как при R2 и неререзектабельных опухолях 2-х 5-летняя выживаемость составила лишь 20% и 0% соответственно, при этом объем операции при равных условиях существенно не влиял на показатели выживаемости. В случае рецидива одна часть больных подвергалась хирургическому лечению, а другая - системному. Отмечено улучшение показателей выживаемости в группе больных, подвергшихся повторной операции [82].

По данным Bellutti G., общая 5-летняя выживаемость после операции по поводу НЭО поджелудочной железы составила 70%, а безрецидивная 5-летняя выживаемости равнялась 62%. В этом же исследовании проанализированы ретроспективные данные, касающиеся больных, подвергшихся только лекарственному лечению. Выявлено явное преимущество оперативного вмешательства над консервативным лечением [6].

При ранних формах НЭО ЖКТ проблем, как правило, не возникает, так как тактика лечения включает лишь радикальное оперативное вмешательство. Несколько сложнее дело обстоит с лечением местно-распространенных и метастатических форм НЭО ЖКТ, так как роль агрессивных хирургических резекций, а также критерии резектабельности пациентов с такими формами НЭО в настоящее время четко не определены. Тем не менее, многие авторы считают, что применение циторедуктивных операций у пациентов с распространенными функционально активными НЭО оправдано, так как позволяет не только увеличить безрецидивный период, но и обладает мощным симптоматическим эффектом за счет устранения очагов гормональной гиперсекреции [36,68]. Наиболее ярким примером является лечение больных с метастатическим поражением печени, которое при НЭО ЖКТ встречается наиболее часто. Метастазы в печень зачастую характеризуются медленным ростом, что позволяет в ряде случаев своевременно выполнить радикальную резекцию [94]. У пациентов с метастазами в печени по данным Z.S. el Rassi (2002) общая 5-летняя выживаемость после радикальной резекции, циторедуктивной операции и ортотопической трансплантации печени составляет 91%, 50% (90% для нефункционирующих опухолей) и 60%, соответственно [86]. По данным Schindl М., с соавт. 5- и 10-летняя выживаемость после комплексного лечения НЭО тонкой кишки с метастазами в печень (операция, иммунотерапия, трансартериальная эмболизация метастазов в печени) составила 64% и 28%. Авторы считают, что соответствующее комплексное лечение помогает улучшить общую выживаемость, а у большинства пациентов и качество жизни [102].

При наличии метастазов в печени в настоящее время используют несколько методик лечения. При одиночных очагах или ограниченных поражениях печени по данным Sarmiento J. и Norton J. (2003) в 90% случаев оптимальными вариантами лечения являются резекция и различные варианты абляции (спиртовая, радиочастотная, криоабляция) [98]. Кроме того, радиочастотная абляция может быть использована при нерезектабельных очагах, размер которых не превышает 5-7 см [53]. Пока нет рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность хирургических и нехирургических вмешательств на печени, однако ретроспективный материал указывает на преимущества хирургических вмешательств в плане улучшения показателей выживаемости. Скорее всего, данный позитивный эффект связан с хирургическим лечением изначально локализованных, т.е. прогностически более благоприятных процессов.

При диффузном нерезектабельном поражении изучается эффективность различных вариантов эмболизации печени: трансартериальная эмболизация (ТАЭ), трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ). В настоящее время нет рандомизированных исследований, сравнивающих ТАРЭ с ТАХЭ. Работы, проведенные в различных центрах указывают на практически идентичную эффективность данных методик. Частичный и полный ответы при таких видах лечения отмечается в 33%-67% случаев, при этом лечение эффективно как при карциноидах, так и НЭО поджелудочной железы. При выполнении трансартериальной радиоэмболизация используют стеклянные микрошарики, которые содержат капсулированный Yttrium-90. Радиофармпрепарат подводится к очагам, в результате чего опухолевые клетки, подвергаясь облучения, разрушаются, а кровеносные сосуды, их снабжающие тромбируются. Данная процедура считается наименее опасной, так как не вызывает в отличие от других методик развитие ишемического гепатита. Kennedy A. в 2008 году представил результаты многоцентрового исследования эффективности лечения 148 больных при помощи ТАРЭ Yttrium-90. Объективный клинически значимый ответ зарегистрирован в 63% случаев, а медиана выживаемости достигла 70 мес.

Место трансплантации печени в алгоритме лечения больных с диссеминированными формами НЭО ЖКТ пока остается неясным. В большинстве центров зарегистрирована высокая частота послеоперационной летальности (10-20%). В мета-анализе, опубликованном Lehnert T. (1998), общая 5-летняя выживаемость составила 47%, при этом безрецидивная выживаемость равнялась только 24%. В другом мультицентровом исследовании безрецидивная выживаемость достигла лишь 20% (Le Treut Y., 2008). Учитывая такие низкие показатели безрецидивной выживаемости, трансплантация печени пока широкого применения не получила.

Таким образом, оперативное вмешательство является неотъемлемым компонентом лечения больных НЭО ЖКТ. В отличие от многих других солидных опухолей при нейроэндокринной патологии крайне важным является как максимальное удаление первичной опухоли, так и регионарных и отдаленных метастазов. Наличие метастазов может приводить к местным и системным осложнениям, обусловленным гормональной функциональной

активностью оставшихся опухолевых очагов. Эти осложнения усугубляют течение основного процесса и являются причиной ухудшения показателей выживаемости и качества жизни больных.

## 1.3.2 Системное лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

Ведущим методом лечения НЭО ЖКТ по-прежнему остается хирургическое вмешательство. Как указано выше, даже циторедуктивные операции при диссеминированном процессе позволяют улучшить качество жизни и показатели выживаемости без прогрессирования у определенной группы больных. Однако НЭО ЖКТ являются гетерогенной патологией, поэтому результаты такого лечения зависят от локализации первичной опухоли, степени ее дифференцировки, а также многих других факторов. Таким образом, один лишь хирургический подход не позволяет существенно улучшить отдаленные результаты лечения у больных с местно-распространенным неоперабельным и/или метастатическим процессом.

В настоящее время продолжается изучение эффективности системного лечения больных с НЭО ЖКТ, включающего как уже традиционные методы (аналоги соматостатина, иммунотерапия, химиотерапия), так и таргетные методы лечения. Системное лечение при изучаемой патологии преследует две основные цели. Первая – непосредственное цитотоксическое и цитостатическое воздействие на опухолевый процесс, вторая - купирование симптомов, обусловленных гиперпродукцией соответствующих гормонов и пептидов. Лечение гормональтного синдрома позволяет не только улучшить качество жизни больных, но и предотвратить смертельно опасные последствия избыточной патологической секреции гормонов.

Важную роль в лечении функционально активных НЭО ЖКТ играют аналоги соматостатина, которые подавляют секрецию гормонов и пептидов, уменьшают секрецию и моторику желудка, обладают сосудосуживающим и другими эффектами. Эти эффекты опосредованы воздействием препаратов на

специфические мембранные рецепторы. В настоящее время выделяют пять различных подтипов рецепторов соматостатина (рССТ1-рССТ5) Каждый из рецепторов играет свою биологическую роль, контролируя гормональную активность опухоли, а также процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Более чем в 80% случаев данные рецепторы обнаруживают как в первичной опухоли, так и ее метастазах. Наиболее распространенные аналоги соматостатина октреотид, ланреотид и сандостатин ЛАР оказывают максимальное ингибирующее действие на рецепторы 2-го подтипа, в меньшей степени – на рецепторы 3-го и 5-го подтипов. Таким образом, аналоги соматостатина обладают не только антисекреторным действием, но и непосредственно противоопухолевым [107].

В большом количестве исследований доказана антисекреторная активность октреотида и ланреотида при карциноидном и других нейроэндокринных синдромах, сопровождающих такие группы опухолей как випомы, глюкагономы, инсолиномы и другие функционально активные НЭО ЖКТ. Уменьшение симптомов функциональной активности отмечено у 83%-100% больных с НЭО поджелудочной железы и у 54-88% с карциноидами различных локализаций [53,74,95].

Антипролиферативная активность октреотида и ланреотида установлена в серии нерандомизированных исследований. При этом в большинстве работ отмечена стабилизация процесса (45%), однако полный регресс зарегистрирован лишь в единичных случаях (1%) [30,107]. По результатам анализа базы данных SEER прием октреотида больными с диссеминированными формами НЭО в пределах 12 мес. от момента первичной диагностики достоверно улучшает показатели выживаемости по сравнению с пациентами, не получавшими препарат (медиана общей выживаемости 35,4 мес. против 20,3 мес. соответственно). В этой же работе проведен многофакторный анализ, который показал, что на прогноз заболевания кроме факта лечения аналогами соматостатина, играют такие показатели как наличие функциональной активности опухоли, возраст, пол, локализация первичной опухоли и наличие операции [24]. Однако наиболее интересные результаты получены в рамках серии протоколов PROMID [91]. В данном исследовании пациенты с метастатическими формами НЭО ЖКТ были рандомизированы в две группы (плацебо против октреотида LAR 30 мг). Отмечено статистически достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования с 6 мес. в группе плацебо до 14.3 мес. в лечебной группе [91]. Подобное рандомизированное исследование было проведено в рамках протокола CLARINET. Больные с высоко и умереннодифференцированными функционально неактивными метастатическими формами НЭО были рандомизированы в лечебную группу, получавшую ланреотида аутогель 120 мг и группу плацебо. Медиана времени до прогрессирования в первой группе составила 32,8 мес, в то время как в группе плацебо данный показатель не превысил 14 мес. [63]. Существенных побочных эффектов, кроме диареи, выявлено не было. В работе Chui S. (2014) показано, что эффективность лечения аналогами соматостатина носит доза-зависимый характер. В частности, показатели общей выживаемости оказались выше в группе больных, получавших октреотид в дозе 30 мг и более, по сравнению с меньшей дозой (83 против 46 мес. соответственно).

Несомненный интерес представляет применение радиоактивного октреотида в высоких цитотоксических дозировках. Лечение проводят после подтверждения наличия в опухоли соматостатиновых рецепторов, которые позволяют выявить очаги патологического накопления радифармпрепарата. В настоящее время активно изучается эффективность синтетических аналогов соматостатина, меченых различными изотопами: 111In—октреотид, 111Y-ланреотид, 123I-МЙБГ, 90Y-DOTATOC. Сравнительно недавно начали использовать 177Lu-DOTA-Tyr3-октреотат. По данным Kwekkeboom D. объективный клинически значимый ответ при данном виде лечения зафиксирован в 30% случаев, а среднее время до прогрессирования составило 40 мес [54].

Радиотерапия позволяет стабилизировать рост опухоли, уменьшить очаги в печени и других органах, а также может приводить к купированию болевого синдрома при метастазах в кости.

Несмотря на применение новых аналогов соматостатина и улучшение показателей выживаемости без прогрессирования, частота полных регрессов остается низкой и по данным разных авторов не может преодолеть 1-5% барьер [29]. Такие результаты явились базисом для поиска более эффективных комбинаций. Одной из таких комбинаций явилось сочетание аналогов соматостатина с интерфероном-альфа. Впервые данный агент был исследован в качестве монотерапии при НЭО в начале 80-х годов Oberg K. в 1983 и Eriksson B. в 1986 [75,76]. Был выявлен убедительный симптоматический эффект препарата, сопровождавшийся улучшением биохимических показателей у более чем 50% больных. При этом объективный клинический эффект зарегистрирован в 4-10% случаев, а стабилизация процесса отмечена у 40-60% больных. Впоследствии в начало in vitro, а затем в клинических исследованиях выявлен синергизм при комбинации интерферона-альфа с аналогами соматостатина. В одном из исследований при развитии резистентности к октреотиду добавление интерферона-альфа привело к блокаде симптомов заболевания у 67% больных [31]. Было проведено три рандомизированных исследования сравнивающих эффективность монотерапии аналогами соматостатина и их комбинации с интерфероном-альфа. В двух исследованиях с октреотидом (4,5 и 5 млн единиц 3 раза в неделю) было зарегистрировано недостоверное увеличение показателей выживаемости в группе комбинированного лечения, в третьем исследовании с ланреотидом улучшения показателей выживаемости не отмечено. Объективный ответ в обеих группах не превысил 6-7% [16,30,48]. Таким образом, комбинация препаратов явно обладает существенным симптоматическим эффектом, несколько увеличивает показатели выживаемости, однако истинный регресс вызывает лишь в единичных случаях.

Уже многие годы ведется поиск цитостатических средств и комбинаций, способных улучшить отдаленные результаты лечения НЭО. Пока не удалось добиться существенных результатов при всех формах НЭО ЖКТ, однако определенные успехи достигнуты в лечении НЭО поджелудочной железы.

Чувствительность к химиотерапии во многом зависит от локализации первичной опухоли и степени ее дифференцировки. В первых работах, посвященных лечению НЭО поджелудочной железы, доказана эффективность стрептозотоцина (СТР). В начале 70х-80х годов было проведено два рандомизированных исследования (ECOG), которые показали, что комбинация стрептозотоцин + 5-фторурацил (5-ФУ) приводит к более значимому увеличению частоты клинических ответов по сравнению с монохимиотерапией СТР (63% против 36% соответственно), а комбинация СТР + доксурубицин превосходит по эффективности схему СТР+5-ФУ (69% против 45% соответственно) (Kouvaraki M., 2004; Moertel C., 1980, 1992; Strosberg J., 2011; Kulke., 2006)[49,52,69,107]. Однако данные исследования были подвергнуты критике, так как клинический ответ авторы работ оценивали на основании данных физикального осмотра без применения объективных методов лучевой диагностики. Впоследствии данные, полученные на основании рентгенологического мониторинга показали, что клинический ответ при использовании комбинации СТР+5-ФУ+доксорубицин не превышает 39% с медианой времени до прогрессирования 9,3 мес. Схожие результаты получены в отношении дакарбазина, в исследовании Ramanathan R. клиническая эффективность которого в монорежиме составила 34% [89]. Комбинация СТР+дакарбазин также оказалась относительно эффективной, но неблагоприятный токсический профиль не позволил ввести данную схему в клиническую практику. Последние годы предпочтение отдают алкилирующему агенту темозоломиду, который в комбинации с талидомидом позволяет получить клинически значимый ответ в 45% случаев НЭО поджелудочной железы (Kulke., 2006) [52]. При комбинации препарата с капецитабином клинический ответ получен у 70% больных, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 мес., при этом серьезные побочные эффекты зарегистрированы лишь в 12% случаев [107].

Что касается карциноидов (особенно высокодифференцированных), то эффективность их цитостатической терапии пока остается на низком уровне. В частности, клинически значимый ответ при применении комбинации темозоломид+талидомид не превышает 7%. Низкодифференцированные формы карциноидов более чувствительны к цитостатикам. В ряде исследований выявлена эффективность платин-содержащих схем при лечении карциноидов. Однако данный эффект касался прежде всего низкодифференцированных опухолей и составлял 42-67%, при высокодифференцированных опухолях он равнялся лишь 7%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила всего 8-9 мес. При использовании комбинации темозоламид+капецитабин по данным Peixoto R. (2014) медиана выживаемости при карциноидах вне зависимости от степени дифференцировки оказалась еще ниже, составив 3,1 мес [84].

Учитывая низкую чувствительность карциноидов к большинству вышеперечисленных препаратов было решено оценить эффективность цитостатиков из группы таксанов и ингибиторов топоизомеразы у больных с метастатическими карциноидами. Данная группа препаратов хорошо себя зарекомендовала при целом ряде солидных опухолей. Однако результаты исследования, представленного Kulke M., (2004) указывают на незначительную противоопухолевую активность доцетаксела [52]. Клинически значимых ответов не получено, а показатели выживаемости без прогрессирования не превысили 10 мес. Похожие данные получены Ansell S. (2001) при оценке эффективности паклитаксела [14]. Также выявлена низкая противоопухолевая активность агента на фоне достаточно высокой частоты гематологической токсичности, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила лишь 3,2 мес. Тот же автор (2004) указывает на низкую эффективность топотекана у больных с карциноидами. В исследовании не получено объективных клинически значимых ответов, медиана времени до прогрессирования равнялась всего 4,2 мес, а частота гематологических осложнений приближалась к 80% [52].

Таким образом, удалось добиться определенных успехов в отношении цитостатической терапии НЭО поджелудочной железы, однако не отмечается пока существенного прогресса в лечении других НЭО ЖКТ.

Изучение различных сигнальных путей, участвующих в клеточной пролиферации и механизмах апоптоза, выявили, что mTOR- протеинкиназа серин-треониновой специфичности является компонентом патогенеза нейроэндокринных опухолей. Данный факт послужил основой для изучения эффективности ингибиторов mTOR у больных с НЭО ЖКТ. Наиболее крупные исследования прошли в рамках протоколов RADIANT-2 и RADIANT-3. Была изучена эффективность, безопасность и переносимость mTOR ингибитора эверолимуса у больных с карциноидами и НЭО поджелудочной железы [120].

В исследование RADIANT-2 429 пациентов с НЭО (с карциноидным синдромом) были рандомизированы в две группы: первая получала эверолимус и октреотид, вторая октреотид и плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования равнялась 16,4 мес. и 11,3 мес. соответственно. Таким образом, добавления в схему лечения больных НЭО с сопутствующим карциноидным синдромом эверолимуса улучшило показатель выживаемости без прогрессирования на 23%.

В исследование RADIANT-3 было включено 410 пациентов с НЭО поджелудочной железы, рандомизированных в две группы: первая получала эверолимус, вторая –плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11 мес. и 4,6 мес. соответственно. Медиана общей выживаемости равнялась 44 мес. и 37,7 мес. соответственно. Отличия показателей общей выживаемости оказались статистически незначимыми, что было связано с переводом больных из группы плацебо в момент прогрессирования процесса в группу эверолимуса. При этом эффективность эверолимуса не зависела от предшествующего цитостатического лечения, в том числе и от лечения аналогами соматостатина [120].

Горбуновой В.А. и соавт. была оценена эффективность эверолимуса у больных НЭО различных локализаций, ранее получавших многократные курсы химиотерапии и биотерапии. Авторы делают вывод об эффективности препарата в группе больных с неблагоприятным прогнозом, однако высказывают мнение о необходимости назначения эверолимуса в первой линии лечения, так как после нескольких линий предшествующего системного лечения его эффективность может снижаться [2].

Таким образом, получены впечатляющие результаты лечения больных НЭО ЖКТ mTOR ингибиторами. Наилучшие показатели выживаемости зарегистрированы при НЭО поджелудочной железы. Лечение карциноидов пока не столь эффективно, однако включение в схему лечения данной патологии помимо аналогов соматостатина mTOR ингибиторов позволяет в какой-то мере увеличить показатели выживаемости без прогрессирования.

При нейроэндокринных опухолях выявлена повышенная активность белка VEGF, а также высокая экспрессия тирозинкиназных рецепторов (VEGFR) на поверхности опухолевых клеток. Выявлено, что сверхэкспрессия VEGF коррелирует с быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом при НЭО. Соответственно был инициирован поиск рычагов воздействие на VEGF сигнальный путь канцерогенеза. В настоящее время исследуется эффективность ряда таргетных агентов в лечении данной патологии: моноклональных антител и ингибиторов рецепторов тирозин киназы.

Бевацизумаб – моноклональное антитело, направленное на ингибирование факторов роста эндотелиальных сосудов. Yao J. и соавт. (2008) было проведено рандомизированное исследование эффективности данного агента у больных с метастатическими формами НЭО (карциноидами). Пациенты были рандомизированы в две группы: первая получала бевацизумаб, а вторая – пегилированный интерферон-α2b в течение 18 нед. После 18 нед. обе группы больных переходили на прием комбинации данных препаратов. Выживаемость без прогрессирования в течение данного периода составила 95% и 68% соответственно. Клинически значимый ответ был объективно подтвержден в 18% случаев в группе бевацизумаба [119]. В 2011 году Castellano и соавт. представили данные об эффективности сочетания бевацизумаба с мультикиназным ингибитором сорафенибом. Последний подавляет как внутриклеточные киназы (BRAF), так и расположенные на клеточной стенке рецепторные терозинкиназы (VEGFR1, 2, 3, KIT, PDGFR β). В исследование было включено 44 больных с неоперабельными НЭО, подвергавшихся ранее химиотерапии. Согласно критериям, RECIST клинически значимый эффект был получен в 9,8% случаев, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 12, 4 мес. Такая двойная блокада ангиогенеза показала свою клиническую эффективность, которая к сожалению, сопровождалась и ростом токсичности (3-4 степень: ладонно-подошвенный синдром - 20,5% и астения- 15,9%). Выявлена чувствительность НЭО поджелудочной к другому мультикиназному ингибитору сунитинибу. Было проведено мультицентровое, рандомизированное исследование эффективности данного агента при метастатических высокодифференцированных формах НЭО поджелудочной железы. Согласно рандомизации, больные получали сунитиниб или плацебо. Медиана выживаемости до прогрессирования составила 11,4 мес. и 5,5 мес. соответственно. Объективный клинически значимый ответ был зарегистрирован в 9,3% случаев в группе сунитиниба и не отмечен в группе плацебо. Показатели общей выживаемости также оказались выше в группе сунитиниба. Данное исследование было прервано досрочно из-за высокой частоты побочных эффектов и летальных исходов в группе плацебо, а также из-за существенной разницы в показателях выживаемости в данных группах (Raymond E., 2011) [90].

Таким образом, за последние годы значительно расширился спектр терапевтических агентов, к которым в той или иной степени чувствительны нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Широко применяются новые поколения аналогов соматостатина, используется иммунотерапия, химиотерапия, биотерапия, а также системная радиотерапия. Однако крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность различных комбинаций или изучающих целесообразность последовательного назначение данных групп препаратов пока явно недостаточно. Отчасти это связано с относительной редкостью изучаемой патологии, ее длительным латентным течением, а также зачастую слишком поздней диагностикой заболевания. В результате в настоящее время нет четких алгоритмов диагностики и лечения НЕО ЖКТ. Учитывая достижения в области системного лечения нейроэндокринных опухолей в настоящее время есть предпосылки для перехода к персонифицированному лечению. В большинстве современных работ, посвященных лечению данной патологии, учитываются два основных прогностических и предиктивных фактора: локализация первичной опухоли и степень ее дифференцировки. Действительно, результаты практически всех исследований указывают на относительно высокую чувствительность к системной терапии высокодифференцированных форм НЭО поджелудочной железы, умеренную - низкодифференцированных форм карциноидов и низкую- высокодифференцированных карциноидов. Однако, анализируя данный материал, можно выявить подгруппы пациентов, обладающих абсолютно разной, независимой от локализации и степени дифференцировки, чувствительностью к системной терапии. Задача последующих исследований, в том числе нашего - определить маркеры, которые не только помогут определить прогноз заболевания, но и смогут предсказать чувствительность к тому или иному виду системного лечения, т.е. позволят персонифицировать терапию нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

# Глава 2. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## 2.1 Характеристика клинического материала и методов

Данное исследование выполнено на базе СПбГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер» На основании материалов собранных по данным историй болезни за 2012-2015 год

Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных историй болезней и гистологических заключений больных с НЭО ЖКТ. Были проанализированы данные 104 пациентов, получавших лечение в химиотерапевтическом и хирургическом отделении. Были выделены группы больных по следующим показателям: Пол; Возраст; Локализация; Тип опухоли; Степень дифференцировки. Определялось их статистическая достоверность по следующим имунногистохимическим маркерам: Ki-67;Ck7;Cd56;Хромогранин А; Синаптофизин.

Все пациенты получали хирургическое лечение в условиях Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга.

## 2.2 Статистическая обработка

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использования программы MedCalc 12.0. Непараметрические данные анализировались с использованием теста χ2 , критерия Манна-Уитни, Краскела – Уоллиса, логистической и множественной регрессии. Различия считались статистически достоверными при р< 0,05. Графическая обработка данных проводилась при помощи программы MicrosoftOfficeExcel 2010 и MedCalc.

В целях выявления наличия статистически значимых различий между двумя группами данных, применялся ранговый критерий Манна-Уитни.

При сравнении значений нескольких групп непараметрических данных, применялся критерий Краскела – Уоллиса, являющийся многомерным обобщением критерия Манна-Уитни. Данный критерий позволяет определять равенство медиан нескольких выборок. После проведения операции ранжирования, выявляется показатель усредненного ранга, для каждой выборки. Путем определения различий в данных показателях, возможно построение предположений о возможном наличии статистически значимых различий в значениях первоначальных показателей.

# ГЛАВА 3 Результаты собственного исследования

## 3.1 Определение клинико-морфологических характеристик больных НЭО желудочно-кишечного тракта

Был проведен анализ гистологических и клинических данных 104 историй болезни пациентов, проходивших лечение по поводу НЭОЖКТ в условиях Городского клинического онкологического диспансера.

Для определения статистически значимых различий в клинико-морфологических характеристиках между группами пациентов с НЭО, при локализации опухоли в различных отделах ЖКТ, применялся критерий Хи-квадрат. (Таблица №1)

*Таблица № 1.*

*Сравнительная оценка клинических характеристикНЭО ЖКТ*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Локали-  зация  Хара-  ктеристики | | Всего | Пищевод  4 (3,8 %) | Желудок  23 (22,1%) | Поджелудочная железа  24 (23,0%) | Тонкая кишка  17 (16,3%) | Толстая кишка  36 (34,6%) | Значение P |
| Возраст | <50 | 21(20,2%) | - | 6 | 9 | - | 6 | <0.05 |
| >50 | 83 (79,8 %) | 4 | 17 | 15 | 17 | 30 |
| Пол | муж | 36 (34,6 %) | 2 | 6 | 12 | - | 16 | <0.01 |
| жен | 68 (65,4%) | 2 | 17 | 12 | 17 | 20 |
| Тип опухоли | Типичный карциноид | | - | 21 | 22 | 17 | 26 | <0.01 |
| Атипичный карциноид | | 2 | - | - | - | - |
| Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ | | - | 2 | 2 | - | 10 |
| Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ | | 2 | - | - | - | - |  |
| Степень дифференцировки | G1 | | - | 19 | 6 | 17 | 26 | >0.05 |
| G2 | | 2 | 2 | 16 | - | - |
| G3 | | - | - | - | - | - |

Путем анализа данных 104 пациентов, было выявлено, что НЭО ЖКТ чаще болеют женщины (65,4%) в возрасте старше 50 лет (79,8%) (Рис.1). Степень дифференцировки определялась у 88 пациентов и данные являются не достоверными.

*Рис.1. Соотношение групп пациентов с НЭО ЖКТ в зависимости от пола и возраста.*

В 36 случаях НЭО локализовалось в толстом кишечнике, что является наиболее частой локализацией и составляет34,6%. В 24 случаях локализация приходилась на поджелудочную железу, в 23 случаях опухоль локализовалась в желудке (Рис.2).

*Рис.2. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли в желудочно-кишечном тракте.*

При анализе типа опухоли было выявлено, что наиболее часто встречается типичный карциноид (n=86). Для НЭО пищевода характерен атипичный карциноид или мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. При этом крупноклеточная нейроэндокринная карцинома наиболее характерана для НЭО желудка, поджелудочной железы и толстого кишечника.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что НЭО ЖКТ чаще болеют женщины старше 50 лет, наиболее частой локализацией явлется толстый кишечник и более частый тип опухоли – типичный карциноид.

У всех пациентов определялся клеточный маркер пролиферативной активности Ki-67. Данный маркер был выявлен у всех пациентов, при этом наименьшее значение 1%, наибольшее - 100%.

При определении статистически значимых различий в количестве пролиферирующих клеток (Ki-67) между группами больных НЭО в зависимости от локализации и типа опухоли, применялся ранговый многомерный критерий сравнения медиан нескольких выборок Краскела-Уоллиса.

Для групп пациентов в зависимости от локализации опухолевого процесса получены результаты критерия Н равного 15,1648, число степеней свободы равном 4, p=0.0044, и следующие значения:

*Таблица №2.Распределение усредненных средних ранговых значений Ki67, в различных группах в зависимости от локализации опухоли.*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Локализация | | Количество пациентов | | Значения среднего ранга | | |
| Пищевод | | 4 | | 72,37 | | |
| Желудок | | 23 | | 48,02 | | |
| Поджелудочная железа | | 24 | | 67,98 | | |
| Тонкий кишечник | | 17 | | 35,79 | | |
| Толстый кишечник | | 36 | | 50,72 | | |
|  | | 2012 год | | 2013 год | | 2014 год | 2015год |
| Количество ИГХ-исследований | | 934 | | 1078 | | 1055 | 1121 |
| Количество выявленных НЭО | | 13 | | 53 | | 49 | 74 |
| Количество направлений с предварительным диагнозом НЭО | | 2 | | 25 | | 18 | 22 |

*Частота выявляемости Нэо в СПГКОД (2012-2015)*



1. **Пищевод**
2. **Желудок**
3. **Поджелудочная железа**
4. **Тонкий кишечник**
5. **Толстый кишечник**

*Рис.3. Соотношение значений средних рангов Ki67 в различных группах пациентов, в зависимости от локализации опухоли в ЖКТ*

Для групп пациентов в зависимости от типа опухоли получены результаты критерия Н равного 15,1648, число степеней свободы равном 4, p=0.0044, и следующие значения:(*Таблица № 3.)*

*Таблица № 3.Распределение усредненных средних ранговых значений Ki67, в различных группах в зависимости от типа опухоли.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип опухоли | Количество пациентов | Значения среднего ранга |
| Типичный карциноид | 86 | 44,39 |
| Атипичный карциноид | 2 | 55,25 |
| Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ | 14 | 96,64 |
| Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ | 2 | 89,5 |



1. **Типичный карциноид**
2. **Атипичный карциноид**
3. **Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ**
4. **Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома**

*Рис.4. Соотношение значений средних рангов Ki67 в различных группах пациентов, в зависимости от типа опухоли в ЖКТ*

Таким образом , видно что наибольший уровень пролиферативной активности встречается у больных с локализацией опухоли в пищеводе и толстом кишечнике, наименьший – в тонкой кишке (Рис.3). При этом при крупноклеточном типе опухоли уровень пролиферативной активности значительно выше, чем при других типах НЭО ЖКТ (Рис.4)

Далее проводилась оценка соотношения количества пролиферирующих клеток опухоли пациентов с НЭО в зависимости от степени дифференцировки. В результате подсчета, была получена статистика критерия Z равная 6.708 при среднем ранге первой группы (G1) равном 35,52426, второй группы (G2) равном 75,975. Разница в количестве пролиферирующих клеток в данных группах, статистически достоверна (P <0,0001) (Рис.5).

*Рис.5. Соотношение значений количества клеток, экспрессирующих белок Ki-67 в клетках опухолей пациентов с НЕО в зависимости от степени дифференцировки.*

Оценив данные результаты можно сделать вывод о том, что количество пролиферирующих клеток меньше при степени дифференцировки G1,чем при G2.

## 3.2 Статистика поиммуногистохимическим маркерам.

У больных проводились исследования на такие маркеры НЭО как CK7, СD56, хромагранин А, синаптофизин, NSE, виментин, CKAE1/3.

Исследование на определение маркера СК7 (Цитокератин 7) определялся у 37 человек с локализацией опухоли во всех отделах ЖКТ кроме пищевода и при всех типах опухоли, кроме мелкоклеточного. В 19 случаев результат был негативный, что составляет 51,4%.

Маркер СD56 определялся у 84 человек. В 76 случаях результат был позитивный, что составляет 88,4%(Рис.6.).

*Рис.6. Распределение пациентов в зависимости от экспрессии CK7 и СD56.*

Для определения статистически значимых различий в статусе СK7 и CD56 между группами пациентов c различными клинико-морфологическими характеристиками (тип опухоли, локализация, степень дифференцировки), применялся критерий Хи-квадрат и были получены следующие результаты приведенные в таблице № 4.

*Таблица №4.*

*Сравнительная оценка маркера CK7 в группах больных НЭО ЖКТ*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| CK7  Хара-  ктеристики | Группы пациентов | Позитивный | Негативный | Значение P |
| Тип опухоли | Типичный карциноид | 12 | 11 | >0.05 |
| Атипичный карциноид | 0 | 2 |
| Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ | 6 | 6 |
| Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ | Не определялся | Не определялся |
| Локализация | Пищевод | Не определялся | Не  определялся | >0.05 |
| Желудок | 5 | 2 |
| Поджелудочная железа | 9 | 6 |
| Тонкий кишечник | 2 | 3 |
| Толстый кишечник | 2 | 4 |
| Степень дифференцировки | G1 | 7 | 7 | >0.05 |
| G2 | 6 | 4 |

Из результатов видно, что связь между выбранными группами больных и результатом исследования на маркёр CK7 отсутствует, данные являются недостоверными.

Проводилось определение соотношения значений Ki67 в клетках опухолей пациентов с НЭО в зависимости от экспресии CK7. В результате подсчета, была получена статистика критерия Z равная 0.275 при среднем ранге первой группы (позитивный CK7) равном 19,5, второй группы (негативный CK7) равном 18,52. Разница в количестве пролиферирующих клеток в данных группах, статистически не достоверна (P = 0,7836) (Рис.7).



*Рис.7. Соотношение значений количества клеток, экспрессирующих белок Ki-67 в клетках опухолей пациентов с НЕО в зависимости от экспрессии CK7.*

При этом медиана количества пролиферирующих клеток при позитивном CK7 составляет 8,0, при негативном — 7,0.

Таким образом, можно сказать, что при НЭО количество пролиферирующих клеток не зависит от экспрессии белка CK7.

Проводилось определение соотношения возраста пациентов с НЭО в зависимости от экспресии CK7. В результате подсчета, была получена статистика критерия Z равная 1.977 при среднем ранге первой группы (позитивный CK7 ) равном 22,6111, второй группы (негативный CK7) равном 15,5789. Разница в количестве пролиферирующих клеток в данных группах, статистически достоверна (P = 0,0481). (Рис.8)



*Рис.8. Соотношение возраста пациентов с НЭО в зависимости от экспрессии CK7.*

При этом средний возраст пациентов у которых был выявлен позитивныйCK7 составляет 59,0, негативный — 52,0.

По полученным данным можно сделать вывод, что позитивная экспрессия CK7 чаще встречается у пациентов более старшего возраста.(p=0,0481)

Далее проводилась сравнительная оценка и наличие связи маркера CD56 в группах больных выделенных в зависимости от локализации, типа и степени дифференцировки опухоли (Таблица №5).

*Таблица №5.*

*Сравнительная оценка маркера CD56 в группах больных НЭО ЖКТ*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| CD56  Хара-  ктеристики | Группы пациентов | Позитивный | Негативный | Значение P |
| Тип опухоли | Типичный карциноид | 62 | 8 | <0.01 |
| Атипичный карциноид | Не определялся | Не определялся |
| Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ | 12 | 0 |
| Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома ЖКТ | 2 | 0 |
| Локализация | Пищевод | 2 | 0 | <0.01 |
| Желудок | 20 | 1 |
| Поджелудочная железа | 22 | 0 |
| Тонкий кишечник | 4 | 7 |
| Толстый кишечник | 28 | 0 |
| Степень дифференцировки | G1 | 7 | 7 | >0,05 |
| G2 | 6 | 4 |

*Рис.9. Распределение пациентов в зависимости от статуса маркера CD56 и локализации опухоли в желудочно-кишечном тракте.*

Таким образом, видно, что при НЭО CD56 чаще определяется как позитивный (Рис.9). Только при локализации опухоли в тонком кишечнике негативный результат исследования встречается чаще, и составляет 63,6%

*Рис.10. Распределение пациентов в зависимости от статуса маркера CD56 и типа опухоли.*

Данный результат показывает, что при типичном карциноиде может встречаться негативный маркер CD56, но нельзя считать данные достоверными из-за неравномерного распределения пациентов по группам(Рис.10).

Проводилось определение соотношения значений Ki67 в клетках опухолей пациентов с НЭО в зависимости от экспрессии CD56. В результате подсчета, была получена статистика критерия Z равная 2.303 при среднем ранге первой группы (позитивный CD56) равном 44,4342, второй группы (негативный CD56) равном 241250. Разница в количестве пролиферирующих клеток в данных группах, статистически достоверна (P = 0,0213). (Рис.11)

*Рис.11.Соотношение значений количества клеток, экспрессирующих белок Ki-67 в клетках опухолей пациентов с НЭО в зависимости от экспресииCD56*

При этом медиана количества пролиферирующих клеток при позитивном CD56 составляет 2,0, при негативном — 1,0.

Таким образом, можно сказать, что при НЭО количество пролиферирующих клеток не зависит от экспрессии белка CD56( p=0,0213)

Проводилось определение соотношения возраста пациентов с НЭО в зависимости от экспресии CD56. В результате подсчета, была получена статистика критерия Z равная 2.547 при среднем ранге первой группы (позитивный CD56 ) равном 40,3026, второй группы (негативный CD56) равном63,7550. Разница в количестве пролиферирующих клеток в данных группах, статистически достоверна (P = 0,0109). (Рис.12)



*Рис.12. Соотношение возраста пациентов с НЭО в зависимости от экспрессии CD56.*

При этом средний возраст пациентов у которых был выявлен позитивный CD56 составляет 57,0, негативный — 72,0.

По полученным данным можно сделать вывод, что негативная экспрессия CD56чаще встречается у пациентов более старшего возраста.(p=0,0109)

Исследование на определение хромагранина А определялся у 98 человек. В 92 случаях результат был позитивный, что составляет 93,9%.

Определение синаптофизина было выполнено у всех пациентов и у 99,1% результат был позитивный. Данные результаты сравнительной оценки подтверждают специфичность данных маркеров при

НЭО (Рис.13).

*Рис13.. Распределение пациентов в зависимости от экспрессии хромагранина А и синаптофизина*

Проведение сравнительной оценки и определение наличия связи данного маркера в группах больных выделенных в зависимости от локализации и типа опухоли не имеет смысла ввиду неравномерного распределения групп.

При определении статистически значимых различий в количестве пролиферирующих клеток (Ki-67) и возраста больных НЭО ЖКТ между группами пациентов выделенных в зависимости от экспрессии хромогранина А использовался критерий Манна-Уинтни.

В результате подсчета, была получена статистика критерия Z равная 0,372 при среднем ранге первой группы (позитивный хромогранин А) равном 49,7609 второй группы (негативный хромогранин А) равном 45,5. Разница в количестве пролиферирующих клеток в данных группах, статистически не достоверна (P = 0,7099). (Рис.14)

*Рис.14. Соотношение значений количества клеток, экспрессирующих белок Ki-67 в клетках опухолей пациентов с НЭО в зависимости от экспрессии Хромогранина А*

Учитывая недостоверность данных сделать обоснованный вывод невозможно. (p=0,7099)

В результате подсчета, была получена статистика критерия Z равная 1,913 при среднем ранге первой группы (позитивный хромогранин А) равном 48,0978 второй группы (негативный хромогранин А) равном 71,0. Разница в количестве пролиферирующих клеток в данных группах, статистически достоверна (P = 0,049). (Рис.15)



*Рис.15. Соотношение возраста пациентов с НЭО в зависимости от экспрессии Хромогранина А.*

При этом средний возраст пациентов у которых был выявлен позитивный Хромогранин А составляет 57,0, негативный — 64,0.

По полученным данным можно сделать вывод, что негативная экспрессия Хромогранина А чаще встречается у пациентов более старшего возраста.(p=0,049)

## Заключение

Решение проблемы лечения больных НЭО ЖКТ, является одной из приоритетных задач современного медицинского сообщества. Высокий процент заболеваемости, обращение за помощью на поздних стадиях болезни, низкая эффективность проводимой терапии и высокая смертность, остаются основными барьерами в лечении данных больных.

Наиболее оптимальным методом решения большинства проблем, касающихся эффективности лечения, является персонализация проводимой терапии. Путем определения наиболее перспективных групп с позиции развития заболевания, возможно получение максимального эффекта в виде значительного улучшения качества и продолжительности жизни больных.

В данной работе, получено несколько значимых выводов. Было определено, что НЭО ЖКТ чаще болеют женщины старше 50 лет и наиболее частой локализацией явлется толстый кишечник. Было обнаружено, что у больных с локализацией опухоли в пищеводе и толстом кишечнике наибольший уровень пролиферативной активности, и наименьший в тонкой кишке. При этом при крупноклеточном типе опухоли уровень Ki-67 значительно выше, чем при других типах НЭО ЖКТ.

Хромогранина А определялся у 98 человек. В 92 случаях результат был позитивный, что составляет 93,9%,негативная экспрессия Хромогранина А,чаще встречалась у пациентов старшего возраста.

Синаптофизин также у всех, кроме одного больного, был положительным. Данные результаты сравнительной оценки подтверждают специфичность данных маркеров, которые играют первостепенную роль в диагностике НЭО.

## Выводы:

1. Частота выявляемости НЭО в санкт-Петербурге растет:2012г - 13 случаев и 2015г -74 случаев;
2. НЭО ЖКТ чаще болеют женщины старше 50 лет, наиболее частой локализацией является толстый кишечник. p<0,01
3. Наибольший уровень KI-67 встречается у больных с локализацией опухоли в пищеводе и толстом кишечнике. При этом при крупноклеточном типе опухоли уровень пролиферативной активности значительно выше, чем при других типах НЭО ЖКТ. p<0,01
4. Количество пролиферирующих клеток меньше при низкой степени дифференцировки (G1),чем при умеренной (G2). P<0,0001
5. Хромогранина А был позитивный у 93,9% , синаптофизин у 99,1%пациентов,что подтверждает специфичность данных маркеров при НЭО.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Гилязутдинов И. А. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов // И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 464 с.

2. Горбунова В.А. О прошлом, настоящем и будущем таргетной терапии // Эффективная фармакотерапия. – 2013 – №24 – с. 4-6

3. Гуревич JI.E. Иммуногистохимическая диагностика опухолей поджелудочной железы // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. C.B. Петрова, Н.Т. Райхлина. — 3-е изд., доп. и перераб. — Казань, 2004. - С. 76-92.

4. Имянитов Е.Н. Принципы индивидуализации противоопухолевой терапии // Практическая онкология Т.14, №4, 2013

5. Имянитов Е.Н. Стандартные и потенциальные предиктивные маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта //Практическая онкология Т.13, №4 – 2012, с 219-228

6. Кузин Н.М. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Кузин Н.М., Егоров А.В. — М.: Медицина, 2001. — 208 с.

7. Мерабишвили В. М. Сравнительные данные пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, леченных в специализированных онкологических учреждениях и хирургических стационарах общей лечебной сети // — С. 269-273.

8. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Под. ред. НА. Краевского, А.В. Смольянникова Д.С Саркисова. — 4-е изд. перераб. и доп. — М.: Медицина, 1993. — 688 с.

9. Райхлин Н.Т APUD - система (диффузная эндокринная система): основные представления, эндокринно-клеточные опухоли (апудомы), иммуногистохимическая диагностика / Н.Т. Райхлин // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. СВ. Петрова, Н.Т. Райхлина. - 3-е изд., доп. и перераб. — Казань, 2004. — С. 337-350.

10. Райхлин, Н.Т. АПУД-система в норме и патологии / Н.Т. Райхлин // Материалы науч. конф. актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии. Клиническая морфология новообразований эндокринных желез.- Москва, 2005. — С. 203-207.

11. Симоненко В.Б. Карциноиды и нейроэндокринные опухоли // В.Б. Симоненко, П.А. Дулин, М.А. Маканин. — Москва, ОАО «Издательство Медицина», 2008. — 176 с.

12. Уранова Е. В., Лебкова Н. П. Ультраструктура В-клеточных опухолей поджелудочной железы (инсулином инсулярных карциноидов) // Арх. патологии. — 1977. — №8. — С. 54 -60.

13. Al-Khafaji B., Noffsinger A.E., Miller M.A., DeVoe G., Stemmermann G.N., Fenoglio-Preiser C. Immunohistologic analysis of gastrointestinal and pulmonary carcinoid tumors. // Hum. Pathol. - 1998. - N 29. - P. 992.

14. Ansell S.M., Pitot H.C., Burch P.A., Kvols L.K., Mahoney M.R., Rubin J. A Phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors // Cancer. — 2001. — Vol. 91 (8). — P. 1543-1548.

15. Araki Y., Isomoto H., Shirouzu K. Clinical efficacy of video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery (ТЕМ) for rectal carcinoid tumor // Surg Endosc. – 2001. — Vol. 15 (4). — P. 402-404.

16. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. // Best Pract Res Clin Gastroenterol - 2005– 19 – P.491–505

17. Bartos M., Narebski J.M., Kaczka K., Pomorski L. Colorectal carcinoid tumors own experience. // Neoplasma. — 2000. — Vol. 47 (6). — P. 409-12.

18. Bektas H., Länger F., Piso P., Werner U., Musholt T.J., Lehner F., Becker T., Klempnauer J. Neuroendocrine tumors of the stomach. Surgery therapy and prognosis // J. Chirurg. — 2002. — Vol. 73(4). —P. 331-335.

19. Bellutti M., Fry L.C., Schmitt J., Seemann M., Klose S., Malfertheiner P., Mönkemüller K. Detection of Neuroendocrine Tumors of the Small Bowel by Double Balloon Enteroscopy // Dig. Dis.Sci. – 2009. Vol 54(4). — P. 1050-1058.

20. Bilimoria K.Y., Tomlinson J.S., Merkow R.P., et al. Clinicopathologic features and treatment trends of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 9,821 patients. // J Gastrointest Surg – 2007 – Vol. 11(11) – P 1460-1467.

21. Boudreaux J.P., Klimstra D.S., Hassan M.M., et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. // Pancreas . 2010 ; 39(6):753-766

22. Carnaille B, Nocaudie M, Pattou F, Huglo D, Deveaux M, Marchandise X, Proye C. Scintiscans and carcinoid tumors // Surgery — 1994. — Vol. 116 (6). — P. 1118-1121.

23. Carvalheira A.F., Welsch U., Pearse A.G. Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastro-intestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypeptide-secreting cells. Histochemie. — 1968 — Vol. 14(1). — P. 33-46.

24. Cheng H., Leblond C.P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. // Am J Anat. — 1974. — Vol. 141 (4). — P. 503-519.

25. Crocetti E., Paci E. Malignant carcinoids in the USA, SEER 1992-1999. An epidemiological study with 6830 cases. // Eur. J. Cancer Prev. — 2003. — Vol. 12 (3). — P. 191-194.

26. De Angelis C., Carucci P., Repici A., Rizzetto M. Endo sonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors // Eur. J. Ultrasound. - 1999. — Vol. 10(2-3). —P. 139-150.

27. Del Valle J. Zollinger-Ellison syndrome. In: Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW, / Textbook of Gastroenterology. 5th ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009 – P 982-1004

28. Dominguez S., Denys A., Madeira I., Hammel P., Vilgrain V., Menu Y., Bernades P., Ruszniewski P. Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12(2). — P. 151-157.

29. Ducreux M., Ruszniewski P., Chayvialle J.A., Blumberg J., Cloarec D., Michel H., Raymond J.M., Dupas J.L., Gouerou H., Jian R., Genestin E., Hammel P., Rougier P. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95(11). —P. 3276-3281.

30. Faiss S., Pape U.F., Böhmig M., Dörffel Y., Mansmann U., Golder W., Riecken E.O., Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. // J Clin Oncol. – 2003 – Vol.21(14) – 2689-96.

31. Frank M., Klose K.J., Wied M., Ishaque N., Schade-Brittinger C., Arnold R. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. // Am J Gastroenterol. – 1999 May – 94 (5) – 1381 -7.

32. Fykse V., Sandvik A.K., Qvigstad G., Falkmer S.E., Syversen U., Waldum H.L. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39 (7). —P. 621-628.

33. Goldin S.B., Aston J., Wahi M.M. Sporadically occurring functional pancreatic endocrine tumors: review of recent literature. // Curr Opin Oncol. 2008 – 20 (1) – P.25-33

34. Gould M., Johnson R.J. Computed tomography of abdominal carcinoid tumor // Br. J. Radiol. — 1986. — Vol. 59. — P. 881.

35. Gould V.E., Linnoila R.I., Memoli V.A., Warren W.H. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. // Pathol Annu. — 1983. — 18 Pt 1. — P. 87-330.

36. Gulec S.A., Mountcastle T.S., Frey D., Cundiff J.D., Mathews E., Anthony L., O'Leary J.P., Boudreaux J.P. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. // Am. Surg. — 2002. — Vol. 68 (8). — P. 667-671.

37. Gupta S., Yao J.C., Ahrar K., Wallace M.J., Morello F.A., Madoff D.C., Murthy R., Hicks M.E., Ajani J.A. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience // Cancer J. — 2003. — Vol. 9(4). — P. 261-267.

38. Hellman P., Lundström T., Ohrvall U., Eriksson B., Skogseid B., Oberg K., Tiensuu Janson E., Akerström G. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases // World J. Surg. — 2002. — Vol. 26 (8). — P. 991-997.

39. Higashino K., Iishi H., Narahara H., Uedo N., Yano H., Ishiguro S., Tatsuta M. Endoscopic Resection with a two-channel videoendoscope for gastric carcinoid tumors // Hepatogastroenterology. — 2004. — Vol. 51 (55). — P. 269-272.

40. Ito H., Perez A., Brooks D.C., Osteen R.T., Zinner M.J., Moore F.D. Jr, Ashley S.W., Whang E.E. Surgical treatment of small bowel cancer: a 20-year single institution experience / // J. Gastrointest. Surg. — 2003. — Vol. 7(7). — P. 925-930.

41. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham D.B., Norton J.A. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. // Cancer – 2008 – 113 (7 suppl) – P. 1807-1843.

42. Jensen R.T., Metz D.C. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology. 2008;135(5):1469-1492 Jirasek T., Mandys V. Carcinoids of the gastrointestinal tract: importance of determining differentiation and proliferation markers. // Cesk. Patol. — 2003. — Vol. 39 (2). — P. 47-53.

43. Jordan P.H., Barroso A., Sweeney J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. // J. Am. Coll. Surg. — 2004. — Vol. 199 (4). — P. 552-555.

44. Kälkner K.M., Janson E.T., Nilsson S., Carlsson S., Oberg K., Westlin J.E. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors: comparison between radioligand uptake and tumor markers // Cancer Res. — 1995. — Vol. 1 (55). — P. 5801-5804.

45. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors.// Endocr Rev. – 2004 – Vol.25(3) – P. 458-511.

46. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay N, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic Consensus Process to the development of a minimum pathology data set. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):300-313

47. Kloppel G., Perren A., Heitz P.U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification// Ann NY Acad. Sci. – 2004 – 1014- P 13-27

48. Kölby L., Persson G., Franzén S., Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours // Br. J. Surg. — 2003. — Vol. 90 (6). — P. 687-693

49. Kouvaraki M., Ajani J., Hoff P., et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. // J Clin Oncol – 2004 – 22 – P.4762–4771,

50. Kressel H.Y. Strategies for magnetic resonance imaging of focal liver disease // Radiol. Clin. North. Am. — 1988. — Vol. 26 (3) — P. 607-615.

51. Krstić M., Sumarac M., Diklić A., Tatić S., Pavlović A., Tomić D., Micić D., Kendereski A., Milinić N., Petakov M. Endoscopic ultrasonography (EUS) in preoperative localization of neuroendocrine tumors (NET) of the pancreas // Acta. Chir. Jugosl. — 2005. — Vol. 52 (1). — P. 97-100.

52. Kulke M.H., Kim H., Stuart K., Clark J.W., Ryan D.P., Vincitore M., Mayer R.J., Fuchs C.S. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic carcinoid tumors // Cancer Invest. — 2004. — Vol. 22 (3). — P. 53-59.

53. Kvols L, Glusman E, Hahn EA, O¨ berg K, Anthony L, O’Dorisio TM, De Herder W, Darby CH, McBride K & Wiedenmann B 2007 The effects of pasireotide (SOM230) on health-related quality of life in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide. Journal of Clinical Oncology 25 4558 (C131).

54. Kwekkeboom D.J., Krenning E.P., Lebtahi R., et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. // Neuroendocrinology – 2009 – Vol. 90(2) – P 220-226

55. Li C.C., Hirowaka M., Qian Z.R., Xu B., Sano T. Expression of E-cadherin, b-catenin, and Ki67 in goblet cell carcinoids of the appendix: an immunohistochemical study with clinical correlation // Endocr. Pathol. — 2002. — Vol. 13(1). — P. 47-58.

56. Li X.B., Ge Z.Z., Dai J., Gao Y.J., Liu W.Z., Hu Y.B., Xiao S.D. The role of capsule endoscopy combmed with double-balloon enteroscopy in diagnosis of small bowel diseases. // Chin Med. J (Engl). — 2007. — Vol. 120 (1). — P. 30-35.

57. Lubensky I. Endocrine Pancreas // In: Endocrin Pathology. — 2000. —P. 205-235.

58. Machado N.O., Chopra P., Pande G. Appendiceal tumour-retrospective clinicopathological analysis // Trop. Gastroenterol. —2004. — Vol. 25 (1). — P. 36-39.

59. Maeda K., Maruta M., Utsumi T., Sato H., Masumori K., Koide Y. Minimally invasive transanal surgery for localized rectal carcinoid tumors. // Tech. Coloproctol. — 2002. — Vol. 6 (1). — P. 33-36.

60. Maeda K., Maruta M., Utsumi T., Sato H., Masumori K., Matsumoto M. Minimally invasive surgery for carcinoid tumors in the rectum/ // Biomed. Pharmacother. 2002. — Vol.56. Suppl 1. — P: 222-226.

61. Maggard M.A., O'Connell J.B., Ko C.Y. Updated population-based review of carcinoid tumors // Ann. Surg. — 2004. — Vol. 240 (1). —P. 117-122.

62. Marrache F., Vullierme M.P., Roy C., El A.Y., Couvelard A., O’Toole D., Mitry E., Hentic O., Hammel P., Levy P. et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. // British Journal of Cancer – 2007 – Vol. 96 – P.49–55.

63. Martyn E. Caplin, D.M., Marianne Pavel, M.D., Jarosław B. Ćwikła, M.D., Ph.D., Alexandria T. Phan, M.D., Markus Raderer, M.D., Eva Sedláčková, M.D., Guillaume Cadiot, M.D., Ph.D., Edward M. Wolin, M.D., Jaume Capdevila, M.D. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors // N Engl J Med – 2014 Jul – 371 – P.224-233

64. Mathonnet M. Gastrointestinal carcinoid tumors: a multi-technique diagnostic approach // J. Chir (Paris). — 2007. — Vol. 144 (4). — P. 287-292.

65. McCusker M.E. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998 / M.E. McCusker, T.R. Cote, L.X. Clegg, L.H. Sobin // Cancer. - 2002 Jun 15. - Vol. 94, N12. - P. 3307-3312.

66. McCusker M.E., Cote T.R., Clegg L.X., Sobin L.H. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998 // Cancer. — 2002. — Vol. 94 (12). — P. 3307-3312.

67. Meko J.B., Doherty G.M., Siegel B.A., Norton J.A. Evaluation of somatostatin-receptor scintigraphy for detecting neuroendocrine tumors. // Surgery. — 1996. — Vol. 120 (6). — P. 975-983.

68. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // Cancer. — 2003. — Vol. 97 (4). — P. 934-959.

69. Moertel C., Hanley J., Johnson L. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. // N Engl J Med – 1980 – 303 – P.1189–1194

70. Mukherjee J.J., Kaltsas G.A., Islam N., Plowman P.N., Foley R., Hikmat J., Britton K.E., Jenkins P.J., Chew S.L., Monson J.P. et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131)I-meta-iodobenzylguanidine [(131)I-mIBG]. // Clinical Endocrinology – 2001 – Vol. 55 – P.47–60.

71. Nagai T., R. Torlshima H. Nakashima et al. Saline-assisted endoscopic resection of rectal carcinoids: cap aspiration method versus simple snare resection // Endoscopy. — 2004. — Vol. 36, 1ST3. —P. 202-205.

72. Nave H., Mossinger E., Feist H. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. // Surgery – 2001 – Vol. 129 – P.170–175

73. Nishigami T., Yamada M., Nakasho K., Yamamura M., Satomi M., Uematsu K., Ri G., Mizuta T., Fukumoto H. Carcinoid tumor of the gallbladder // Intern. Med. — 1996. — Vol. 35 (12). — P. 953-956.

74. O’Toole D., Saveanu A., Couvelard A., Gunz G., Enjalbert A., Jaquet P., Ruszniewski P. The analysis of quantitative expression of somatostatin and dopamine receptors in gastro-entero-pancreatic tumours opens new therapeutic strategies. // European Journal of Endocrinology – 2006 – Vol.155 – P.849–857.

75. Oberg K, Eriksson B. Medical treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. // Acta Oncol. – 1989 – 28 (3) – P 425–431.

76. Oberg K., Funa K., Alm G.. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. // N Engl J Med. - 1983 Jul 21 – 309 (3) – P.129–133.

77. Ong SL, Garcea G, Pollard CA, et al. A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome. / Pancreatology – 2009 – Vol 9(5) - P583-600.

78. Ono A., Fujii T., Saito Y., Matsuda T., Lee D.T., Gotoda T., Saito D. Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoid tumors with a ligation device. // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol. 57(4). — P. 583-587.

79. Osaka M., Soga J., Suzuki T. Statistical analysis of endocrine granule size in gastrointestinal carcinoids // Med. Electron. Microsc. — 2001. — Vol. 34 (1). — P. 71-76.

80. Osamura, R.Y. Dispersed Neuroendocrine Cells and Their Tumors / R.Y. Osamura // Endocrine Pathology. - 2000. - P .11-27.

81. O'Toole D., Ducreux M., Bommelaer G., Wemeau J.L., Bouché O., Catus F., Blumberg J., Ruszniewski P. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. // Cancer. — 2000. — Vol. 88 (4). — P. 770-776.

82. Papotti M., Bongiovanni M., Volante M., Allia E., Landolfi S., Helboe L., Schindler M., Expression of somatostatin receptor types 1– 5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis // Virchows Archives – 2002 – 440 – P 461–475.

83. Pearse A.G. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1968. — Vol. 170(1018). — P. 71-80.

84. Peixoto R.D., Noonan K.L., Pavlovich P., Kennecke H.F., Lim H.J.. Outcomes of patients treated with capecitabine and temozolamide for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) and non-PNETs. // J Gastrointest Oncol. – 2014 Aug – 5 (4) – P.247-52.

85. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). // Neuroendocrinology. – 2004 – Vol 80(6) – P 394-424

86. Primary and secondary liver endocrine tumors: clinical presentation, surgical approach and outcome / Z.S. el Rassi, L. Ferdinand, R.M. Mohsine et al. // Hepatogastroenterology. - 2002 Sep-Oct. - Vol. 49, N47. - P. 1340-1346.

87. Proye C., Malvaux P., Pattou F., Filoche B., Godchaux J.M., Maunoury V., Palazzo L., Huglo D. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. // Surgery – 1998 – Vol. 124 – P 1134–1144.

88. Quaedvlieg P. F., Visser O., Lamers С. B. et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 1295-1300.

89. Ramanathan R., Cnaan A., Hahn R., Carbone P., Haller D. (2001) Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. // Ann Oncol – 12 – P.1139–1143.

90. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L., Bang Y.J., Borbath I., Lombard-Bohas C., Valle J., Metrakos P., Smith D., Vinik A., Chen J.S., Hörsch D., Hammel P., Wiedenmann B., Van Cutsem E., Patyna S., Lu D.R., Blanckmeister C., Chao R., Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. // N Engl J Med. – 2011 Feb 10 – 364(6) – P.501-13.

91. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C., Klose K.J., Barth P., Wied M., Mayer C., Aminossadati B., Pape U.F., Bläker M., Harder J., Arnold C., Gress T., Arnold R.; 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: a report from the PROMID Study Group // J Clin Oncol. – 2009 – 27(28) – 4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.

92. Roche A., Girish B.V., de Baère T., Baudin E., Boige V., Elias D., Lasser P., Schlumberger M., Ducreux M. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors // Eur. Radiol. — 2003. — Vol. 13 (1). — P. 136-140.

93. Rohaizak M., Farndon J.R. Use of octreotide and lanreotide in the treatment of symptomatic non-resectable carcinoid tumours // ANZ J. Surg. — 2002. — Vol. 72 (9). — P. 635-638.

94. Roth T., Marmorale A., Gavelli A., Huguet С. The surgical treatment of liver metastasis of carcinoid tumors // Ann. Chir. — 2002. —Vol. 127 (10). — P. 783-7855.

95. Rubin J., Ajani J., Schirmer W. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17 (2). — P. 600-606.

96. Rudrick, B. Carcinoid tumor of the renal pelvis: report of a case with positive urine cytology / B. Rudrick, G.K. Nguyen, W.H. Lakey // Diagn. Cytopathol. - 1995 Jun. - Vol. 12, N4. - P. 360-363.

97. S.K. Libutti Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease: Diagnostic and management recommendations / S.K. Libutti, P.L. Choyke, D.L. Bartlett et al. // Surgery. - 1998. - Vol. 124. - P. 1153.

98. Sarmiento J.M. et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. // J Am Coll Surg – 2003 –Vol. 197 – P.29–37

99. Scarpa A, Mantovani, W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. Mod Pathol. 2010;23(6):824-833

100. Schell S.R., Camp E.R., Caridi J.G., Hawkins I.F. Jr. Hepatic artery embolization for control of symptoms, octreotide requirements, and tumor progression in metastatic carcinoid tumors // J. Gastrointest. Surg. — 2002. — Vol. 6(5). — P. 664-670.

101. Schillaci O., Scopinaro F., Angeletti S., Tavolaro R., Danieli R., Annibale B., Gualdi G., Delle Fave G. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors // J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 37 (9). — P. 1452-1456.

102. Schindl M., Kaczirek K., Passler C., Kaserer K., Prager G., Scheuba C., Raderer M., Niederle B. Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified? // World J. Surg. — 2002. — Vol. 26 (8). — P. 976-984.

103. Soga, J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases / J. Soga // Surg. Today. - 1997. - Vol.27, N2. - P. 112-119.

104. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. Histological Typing of Endocrine Tumors. // World Health Organization, International Histological Classification of Tumors, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg. — 2000.

105. Stancu M., Wu T.T., Wallace C., Houlihan P.S., Hamilton SR.., Rashid A. Genetic alterations in goblet cell carcinoids of the vermiform appendix and comparison with gastrointestinal carcinoid tumors. // Mod. Pathol. — 2003. — Vol. 16 (12). — P. 1189-1198.

106. Stinner B., Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 19 (5). — P. 729-738.

107. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. // Pancreas. 2009; 38(3) : 255-258

108. Strosberg J.R., Cheema A., Weber J., Han G., Coppola D., Kvols L.K. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. // J Clin Oncol. – 2011 Aug – 29 (22) – 3044-9.

109. Sugimoto K., Oosawa S., Furuta T., Arai H., Sato Y., Ikuma M., Yamada M., Suzuki M., Hanai H., Kaneko E. Multiple endocrine neoplasia type 1 accompanied by duodenal carcinoid tumors and hypergastrinemia: a familial case // Intern. Med. — 1995. — Vol. 34 (7). — P. 649-653.

110. Szijj I., Csapó Z., László F.A., Kovács K. Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. // Cancer. — 1969. — Vol. 24(1). — P. 167-173.

111. Taal B.G., Hoefnagel C.A., Valdes Olmos R.A., Boot H., Beijnen J.H. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors // J. Clin. Oncol. - 1996. — Vol. 14 (6). — P. 1829-1838.

112. Tomassetti P., Migliori M., Corinaldesi R., Gullo L. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14 (5). — P. 557-560.

113. Tomassetti P., Migliori M., Lalli S., Campana D., Tomassetti V., Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. Suppl. 2. — P. 95-99.

114. Tsujimoto H, Ichikura T, Nagao S, Sato T, Ono S, Aiko S, et al. Minimally invasive surgery for resection of duodenal carcinoid tumors: endoscopic full-thickness resection under laparoscopic observation. // Surg Endosc – 2010 – Vol. 24 – P 471-474

115. Van der Lely A.J., de Herder W.W. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management / A.J. Van der Lely, // Arg. Bras. Endocrinol. Metabol. — 2005. — Vol. 49 (5). — P. 850-860.

116. Van Tuyl S.A., van Noorden J.T., Timmer R., Stolk M.F., Kuipers E.J., Taal B.G. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. // Gastrointest. Endosc. — 2006. — Vol. 64 (1). — P. 66-72.

117. Varas Lorenzo M.J., Miquel Collell J.M., Maluenda Colomer M.D., Boix Valverde J., Armengol Miró J.R. Preoperative detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors using endoscopic ultrasonography // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2006. — Vol. 98 (11). —P. 828-836.

118. Watanabe N., Seto H., Ishiki M., Shimizu M., Kageyama M., Wu Y.W., Nagayoshi T., Kamisaki Y., Kakishita M. I-123 MIBG imaging of metastatic carcinoid tumor from the rectum. // Clin. Nucl. Med. — 1995. — Vol. 20 (4). — P. 357-360.

119. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. No 1. P. 69–76.

120. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3) // 35th ESMO Congress Milan, 8–12 October 2010. Abstract: LBA9.

121. Zimmer T., Scherübl H., Faiss S., Stölzel U., Riecken E.O., Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours // Digestion. — 2000. — Vol. 62. Suppl 1. — P. 45-50.

122. Zyromski N.J., Kendrick M.L., Nagorney D.M., Grant C.S., Donohue J.H., Farnell M.B., Thompson G.B., Farley D.R., Sarr M.G. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be? // J. Gastrointest. Surg. — 2001. — Vol. 5 (6). — P. 588-593.