

Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями

О.Д. Баранова¹, П.О. Румянцев², К.Ю. Слащук^{2*}, Л.О. Петров¹

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия

Нейроэндокринные опухоли представляют собой гетерогенную группу опухолей, возникающих из энтерохром-аффинных клеток диффузной нейроэндокринной системы и встречающихся в 0,5% случаев всех новообразований. За последние годы отмечается значительный рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями, что безусловно связано с усовершенствованием методов их диагностики. Однако, несмотря на значительные успехи в изучении биологических и молекулярных механизмов поведения данной группы заболеваний, формирование единого алгоритма диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей остается затруднительным и по сей день. Лечение нейроэндокринных опухолей во многом зависит от их функционального статуса и стадии заболевания. Наиболее предпочтительным подходом в лечении локализованных форм нейроэндокринных опухолей остается хирургический. В то же время для больных с распространенными процессами, характеризующимися наличием отдаленных метастазов, на сегодняшний день доступен широкий спектр терапевтических стратегий. Среди них можно выделить контроль над синдромами, ассоциированными с гиперсекрецией тех или иных гормонов, выполнение циторедуктивных вмешательств, системную химиотерапию, применение аналогов соматостатина, а также радиотаргетную терапию. Однако алгоритм выбора того или иного терапевтического подхода в современной клинической практике у разнородной группы больных с нейроэндокринными опухолями требует дальнейшего обсуждения.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, радионуклидная диагностика, радиотаргетная терапия, аналоги соматостатина, октреотид, онкология, радиология.

Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors

Olga D. Baranova¹, Pavel O. Roumiantsev²,
Konstantin Y. Slashchuk^{2*}, Leonid O. Petrov¹

¹ National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Neuroendocrine tumors (NETs) are heterogeneous group of the tumors that arise from the enterochromaffin cells of the diffuse neuroendocrine system and occur in 0.5% of all neoplasms. Recently there has been a significant increase in the incidence of neuroendocrine tumors, which is undoubtedly associated with the improvement of diagnostic methods. However, despite significant success in studying the biological and molecular mechanisms of its behavior, a single algorithm for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors remains unclear today. Treatment of neuroendocrine tumors largely depends on their functional status and the stage of the disease. While the treatment of localized NETs is surgical resection, varieties of therapeutic options are available for patients with advanced NETs. These include medical control of excess hormone levels and associated symptoms, cytoreductive surgery for patients with advanced disease, systemic chemotherapy, somatostatin analogues, and peptide receptor-targeted radionuclide therapy. However, the right choice of the therapeutic approach in current clinical practice in heterogeneous group of patients with neuroendocrine tumors requires further discussion.

Key words: neuroendocrine tumors, radionuclide imaging, radiolabeled therapy, somatostatin analogues, octreotide, oncology, radiology.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представлены группой опухолей, происходящих из энтерохромаффинных клеток диффузной нейроэндокринной системы и составляющих около 0,5% случаев всех новообразований [1]. Впервые описанные в работах немецкого патолога S. Oberndorfer в начале XX века и получившие название “карциноид”, опухоли из нейроэндокринных клеток могут локализоваться повсеместно: в центральной нервной системе, респираторной системе, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), щитовидной железе, молочной железе, коже и урогенитальной системе. По частоте встречаемости преобладают образования в различных отделах ЖКТ (62–67%), объединенные в группу гастроэнтеропанкреатических неоплазий (GEP-NENs) [2–4].

За последние годы в Европе и США отмечен значительный рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями, что связано с лучшей их диагностикой. Согласно клинко-эпидемиологическому регистру (SEER) США общая частота заболеваемости нейроэндокринными карциномами составила 5,25/100 000, из них на долю тонкой кишки пришлось 0,95/100 000 человек в год, прямой кишки – 0,86/100 000 в год, поджелудочной железы – 0,32/100 000 и желудка –

0,30/100 000. Средний возраст заболевших был представлен возрастной группой старше 50 лет [5–9], с незначительным преимуществом в частоте заболеваемости среди мужчин [10–12].

Семантика

Терминология нейроэндокринных неоплазий претерпела эволюцию за последние десятилетия. Williams и Sandler в 1963 г. разделили карциноидные опухоли согласно этапам развития эмбриональной кишки, а именно на опухоли передней (foregut), средней (midgut) и задней кишки (hindgut) (рис. 1) [12].

Классификация

Классификация ВОЗ основана на гистологическом типе опухоли с учетом степени митотической активности и уровня экспрессии Ki-67 (MIB-1) опухолевых клеток, определяющих клинический прогноз пациента. Высокодифференцированные НЭО, чаще всего растущие медленно в течение многих лет, имеют благоприятный прогноз. Низкодифференцированные НЭО отличаются агрессивным клиническим течением [13].

В 2010 г. классификация ВОЗ разделила НЭО на три группы по степени дифференцировки (G1) первичной опухоли: высокая (G1),



Передняя кишка (~40%)

- Легкие
- Тимус
- Желудок
- Поджелудочная железа
- Проксимальные отделы двенадцатиперстной кишки



Панкреатическая НЭО (~6%)

- Гастриннома
- Инсулинома
- Глюкагонома
- Соматостатинома
- ВИПома
- Панкреатическая полипептидома
- Нефункциональные опухоли

Средняя кишка (~25%)

- Дистальные отделы двенадцатиперстной кишки
- Тощая кишка
- Подвздошная кишка
- Правые отделы ободочной кишки

Задняя кишка (~20%)

- Поперечная ободочная кишка
- Левые отделы ободочной кишки
- Сигмовидная кишка
- Прямая кишка

Рис. 1. Классификация нейроэндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы согласно этапам эмбриогенеза.

Таблица 1. Классификация ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (2017)

Высоко/умеренно дифференцированные НЭО	Индекс пролиферации Ki-67, %	Митотический индекс (количество митозов в 10 полях зрения)
G1	<3	<2
G2	3–20	2–20
G3	>20	>20
Низкодифференцированные НЭО G3	>20	>20
Мелкоклеточные		
Крупноклеточные		

Таблица 2. TNM-классификация НЭО тонкой кишки (AJCC, 8-е издание)

Категория Т	Критерии	Категория N	Критерии		
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	Nx	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов		
T0	Нет признаков первичной опухоли	N0	Нет поражения регионарных лимфоузлов		
T1	Размер опухоли ≤1 см, инвазия собственной капсулы/подслизистого слоя	N1	Метастазы менее чем в 12 лимфоузлах		
T2	Опухоль распространяется на мышечную оболочку или ее размер >1 см	N2	Крупные брыжеечные (>2 см) и/или группы лимфоузлов (>12), с вовлечением верхних брыжеечных сосудов		
T3	Инвазия мышечной оболочки, без прорастания серозной оболочки				
T4	Опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку				
Категория M	Критерии	T	N	M	Стадия
M0	Нет отдаленных метастазов	T1	N0	M0	I
M1	Наличие отдаленных метастазов	T2,3	N0	M0	II
M1a	Метастазы в печень	T1,2,3,4	N1,2	M0	III
M1b	Внепеченочные метастазы (легкие, кости, брюшина, яичники)	T1,2,3,4	N0,1,2	M1	IV
M1c	Печеночные и внепеченочные метастазы				

умеренная (G2) и низкая (G3) – нейроэндокринные карциномы (НЭК). Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC) представлена компонентами аденокарциномы и нейроэндокринной карциномы, составляющими, как правило, около 30% от всей опухоли каждый.

Опухоли G1 характеризуется числом митозов <2 в 10 полях зрения и Ki-67 <3%. G2 насчитывает 2–20 митозов в 10 полях зрения, а также индекс Ki-67 3–20%. Для НЭК G3 характерно наличие >20 митозов в 10 полях зрения и Ki-67 >20%, обозначающиеся как мелко- и крупноклеточная карцинома. Согласно последней классификации ВОЗ 2017 г. (табл. 1), НЭК разделены на под-

группы: умеренно дифференцированные G3 НЭО и низкодифференцированные НЭК. Потеря DAXX- или ATRX-экспрессии специфична для умеренно дифференцированных НЭО, в то время как нарушение экспрессии p53 характерно для низкодифференцированных нейроэндокринных карцином. Дополнительное проведение иммуногистохимического исследования призвано помочь в дифференцировке данных подтипов НЭО. Согласно недавно опубликованному 8-му изданию Американского комитета по изучению рака AJCC, стадирование НЭО ЖКТ соответствует правилам стадирования опухолей органа, в котором выявлена нейроэндокринная опухоль (табл. 2) [14, 15].

Недавно выполненные исследования обосновали необходимость разделения группы НЭК G3 на подгруппу умеренно дифференцированных карцином с высоким индексом пролиферативной активности и низкодифференцированных крупно- и мелкоклеточного типа [16–18]. В первом случае опухоли имеют схожие с НЭК G2 гистологические характеристики и отличаются лучшей выживаемостью (54–99 мес) в сравнении с низкодифференцированными НЭК (11–17 мес) [16–20].

Диагностика

Диагностика НЭО ЖКТ в большинстве случаев затруднительна ввиду бессимптомного течения и чаще всего является случайной диагностической находкой. В работе К. Landerholm и соавт. [21] приведены данные, согласно которым нейроэндокринные опухоли с наличием отдаленных метастазов не имели клинических проявлений. Примерно 20% НЭО ЖКТ гормонально активны, их можно выявить симптоматически, распознав характерную клиническую картину, вызванную гиперсекрецией тех или иных гормонов или биологически активных веществ [22].

Нейроэндокринные опухоли желудка

Среди этих опухолей выделяют три типа: 1-й тип ассоциирован с хроническим атрофическим гастритом и/или пернициозной анемией. Для 2-го типа характерно развитие синдрома Золлингера–Эллисона, а также неоплазии, ассоциированные с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1). К 3-му типу относятся случаи спорадических опухолей, продуцирующих гистамин и серотонин и приводящих к развитию так называемого атипичного карциноидного синдрома.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Инсулинома

Бета-клеточная неоплазия панкреатических островковых клеток, встречающаяся спорадически и в составе синдрома МЭН1, проявляется гипогликемическим синдромом

вследствие гиперсекреции инсулина, диагностируется по гипогликемии и нередко сопровождается гипокалиемией.

Гастринома

Чаще всего встречается у пожилых мужчин, локализуется преимущественно в поджелудочной железе и желудке, сопровождается развитием синдрома Золлингера–Эллисона или угрожающих пептических язв, не связанных с приемом нестероидных противовоспалительных средств, но всегда вследствие гиперпродукции гастринина.

ППома (опухоли, секретирующие панкреатический полипептид)

Характеризуется развитием неспецифических симптомов, таких как потеря веса, желтуха, боли в животе. В постановке диагноза ключевую роль играет высокий уровень панкреатического полипептида.

ВИПома (опухоли, секретирующие вазоактивный пептид)

Впервые описанный в 1958 г. (Verner and Morrison) синдром, протекающий с диареей, гипокалиемией и ахлоргидрией.

Глюкагонома

Отличительной чертой синдрома гиперпродукции глюкагона клетками поджелудочной железы является наличие так называемого 4Д: диабет, дерматит (некротическая мигрирующая эритема), депрессия и тромбоз глубоких вен (deep vein thrombosis).

Соматостатинома

Встречается в поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке, ингибирует панкреатическую, билиарную, желудочную и кишечную секрецию. Характерна триада, состоящая из холелитиаза, гипергликемии и стеатореи.

Для НЭО тонкой кишки наиболее характерными симптомами являются боль в животе и признаки тонкокишечной непроходимости. Кроме того, отличительной чертой неоплазий данной локализации является развитие карциноидного синдрома, манифестирующего преимущественно у пациентов с отдаленными метастазами в 20–30% случаев и представленного секреторной диареей (60–80%), приливами (60–85%), бронхоспазмом (<10%) и нейроэндокринной кардиомиопатией – синдромом Хедингера (>20%) [23–31].

Лабораторные тесты

Особое значение у больных нейроэндокринными опухолями с наличием отдаленных метастазов отводится ранней диагностике. Однако проходят многие годы с момента постановки диагноза и выявления первых симптомов заболевания ввиду их неспецифичности. Решением данной проблемы могут стать секретируемые нейроэндокринными клетками пептиды и биогенные амины, которые используются в качестве маркеров в диагностике и оценке эффективности проводимого лечения. Так, на сегодняшний день известно более 100 биоактивных пептидов для гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей [32–38]. Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей в рутинной практике с диагностической целью рекомендовано использование хромогранина А (ХГ-А) и иммуногистохимическая оценка синаптофизина [39, 40]. Вместе с тем использование лишь одного циркулирующего биомаркера в диагностике нейроэндокринных опухолей остается спорным вопросом, требующим дальнейшего изучения.

Нейроэндокринные опухоли характеризуются повышенным уровнем ХГ-А в крови, однако точность метода невысока: чувствительность – 60–90%, специфичность – 50% [41–43]. Высокий уровень ХГ-А чаще наблюдается при НЭО средних отделов (midgut) ЖКТ, особенно при метастазах в печень, а также при нефункционирующих опухолях поджелудочной железы [44, 45]. Следует отметить, что повышение ХГ-А отмечается у пациентов, получающих терапию ингибиторами протонной помпы, страдающих хроническим атрофическим гастритом, почечной недостаточностью, застойной сердечной недостаточностью и циррозом печени. Дериват серотонина – 5-ГИУК (гаммаиндолуксусная кислота) является предпочтительным биомаркером в диагностике карциноидного синдрома, но менее эффективным для нейроэндокринных опухолей легких, желудка и прямой кишки, а также среди большинства пациентов с опухолями поджелудочной железы, не секретирующих серотонин. Чувствительность данного метода составляет 100%, специфичность – 85–90% в диагно-

стике карциноидного синдрома. Однако также следует отметить, что прием некоторых продуктов питания приводит к повышению уровня 5-ГИУК, что требует строгого соблюдения предписанной диеты накануне сдачи анализа. Что же касается цитоплазматического гликолитического фермента нейрон-специфической энolahзы (NSE), то область его применения ограничена нейроэндокринными карциномами G3. Не следует забывать и о маркерах ассоциированных эндокринных синдромов, встречающихся в функционирующих нейроэндокринных опухолях и характеризующихся гиперсекрецией тех или иных гормонов. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS), минимальными требованиями в лабораторной диагностике нейроэндокринных опухолей являются измерение ХГ-А и измерение 5-ГИУК в суточной моче. Эти тесты должны быть выполнены при первом обращении за медицинской помощью и в дальнейшем могут быть использованы для контроля [46–51].

Лучевая визуализация

Топическая диагностика и стадирование НЭО основаны на компьютерной и магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, что позволяет оценить размеры первичной опухоли, связь с соседними анатомическими структурами, оценить регионарные лимфатические узлы, а также наличие отдаленных метастазов [52–56]. С целью оценки метастатического поражения печени также рекомендуется выполнение УЗИ брюшной полости, однако информативность данного метода, как и других методов визуализации, зависит от квалификации специалиста.

Пожалуй, ключевое значение в топической диагностике НЭО за последнее десятилетие приобрели методы радионуклидной диагностики. Большинство НЭО ЖКТ экспрессируют рецепторы к соматостатину, чаще всего 2-го и 5-го типов. Это является показанием к выполнению соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (СРС), в том числе используемой для оценки рецепторного статуса опухоли, что в свою очередь является предиктором эффективности проведения терапии пролонгированными формами ана-

логов соматостатина, а также радионуклидной терапии с бета-излучающими радиофармпрепаратами (РФП), такими как ^{177}Lu -DOTATATE и ^{90}Y -DOTATOC.

Первая СРС была выполнена 25 лет назад с октреотидом, меченным ^{123}I . До недавнего времени “золотым стандартом” радионуклидной визуализации НЭО являлась СРС с меченным ^{111}In октреотидом и хелатором в виде диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА), широко известным под названием “октреоскан”. Данный РФП преимущественно связывается с рецептором соматостатина 2-го типа и обладает меньшей аффинностью к рецепторам 3-го и 5-го типов. М. Raderer и соавт. продемонстрировали результаты ретроспективного анализа СРС с ^{111}In -ДТРА-октреотидом у 104 больных, согласно которому чувствительность данного метода составила >80% среди первичных НЭО с метастатическим поражением печени [57, 58], что свидетельствует об информативности данного исследования для первичного стадирования опухоли и поиска рецидива. Применение гибридных методов визуализации, таких как ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, способствовало улучшению результатов диагностики НЭО. Чувствительность СРС снижена в опухолях небольших размеров диаметром до 1 см; неметастазировавших инсулиномах (чувствительность <50%), для которых характерна низкая экспрессия рецептора 2-го типа; а также в группе НЭО G3 и НЭК с высоким индексом Ki-67, имеющих склонность к дедифференцировке и утрате экспрессии рецепторов 2-го типа [59].

В мировой практике накоплен клинический опыт использования меченого $^{99\text{Tc}_m}$ аналога соматостатина с применением хелатора Tyr3-октреотида (ТОС) и гидразиноникотиновой кислоты (HYNIC) [60, 61]. Согласно результатам работы, представленным М. Gabriel и соавт., $^{99\text{Tc}_m}$ -ТОС сочетает в себе оптимальные фармакокинетические показатели, более высокую разрешающую способность, а также более низкую дозу облучения [62].

В функционально-топической диагностике НЭО хорошо зарекомендовала себя ПЭТ/КТ с октреотидом, меченным ^{68}Ga , с хелатором DOTA: ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTATOC

и ^{68}Ga -DOTANOC (рис. 2). Диагностическая информативность определяется степенью их аффинности к различным типам рецепторов соматостатина. ^{68}Ga -DOTATATE высоко комплементарен рецепторам соматостатина 2-го типа, ^{68}Ga -DOTATOC – рецепторам 2-го и 5-го типов, причем у первого аффинность к рецептору 2-го типа в 10 выше, чем у второго. ^{68}Ga -DOTANOC связывается с рецепторами 2, 3 и 5-го типов. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATOC и ^{68}Ga -DOTATATE демонстрирует более высокую чувствительность (>90%) в выявлении НЭО по сравнению с ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -ДТРА-октреотидом [63].

Накопление ^{18}F -ФДГ преимущественно характерно для агрессивных форм НЭО ЖКТ и ассоциировано с неблагоприятным клиническим прогнозом. НЭО G1–G2 отличаются низкой скоростью деления и, следовательно, низкой степенью захвата глюкозы. Тем не менее ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ обладает дополнительной диагностической ценностью при НЭО с отрицательным результатом СРС.

Эффективность ^{18}F -DOPA ПЭТ/КТ основана на секреции дофамина и гормонов или пептидов клетками НЭО. В данных опухолях L-DOPA конвертируется декарбоксилазой в допамин. Данный метод исследования продемонстрировал наибольшую чувствительность в выявлении НЭО гастроинтестинального тракта, кроме поджелудочной железы, в сравнении с СРС и ПЭТ/КТ с ^{11}C -5-гидрокситриптофаном (98%). Последний обладает наибольшей эффективностью в диагностике НЭО поджелудочной железы, первичных и рецидивных опухолей. Однако отсутствие широкой доступности ^{11}C (ультракороткоживущий изотоп) ограничивает применение данного метода повсеместно.

На практике методом выбора первичной диагностики НЭО G1–G2 является ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATOC. ^{18}F -DOPA ПЭТ/КТ продемонстрировал лучшие результаты в выявлении первичных гастроинтестинальных НЭО, однако возможность применения данных методов повсеместно на сегодняшний день ограничена. При отсутствии возможности их выполнения предпочтение отдается ОФЭКТ/КТ с соматостатин-рецепторным РФП. В случае низкодифференцированных НЭО G3 или

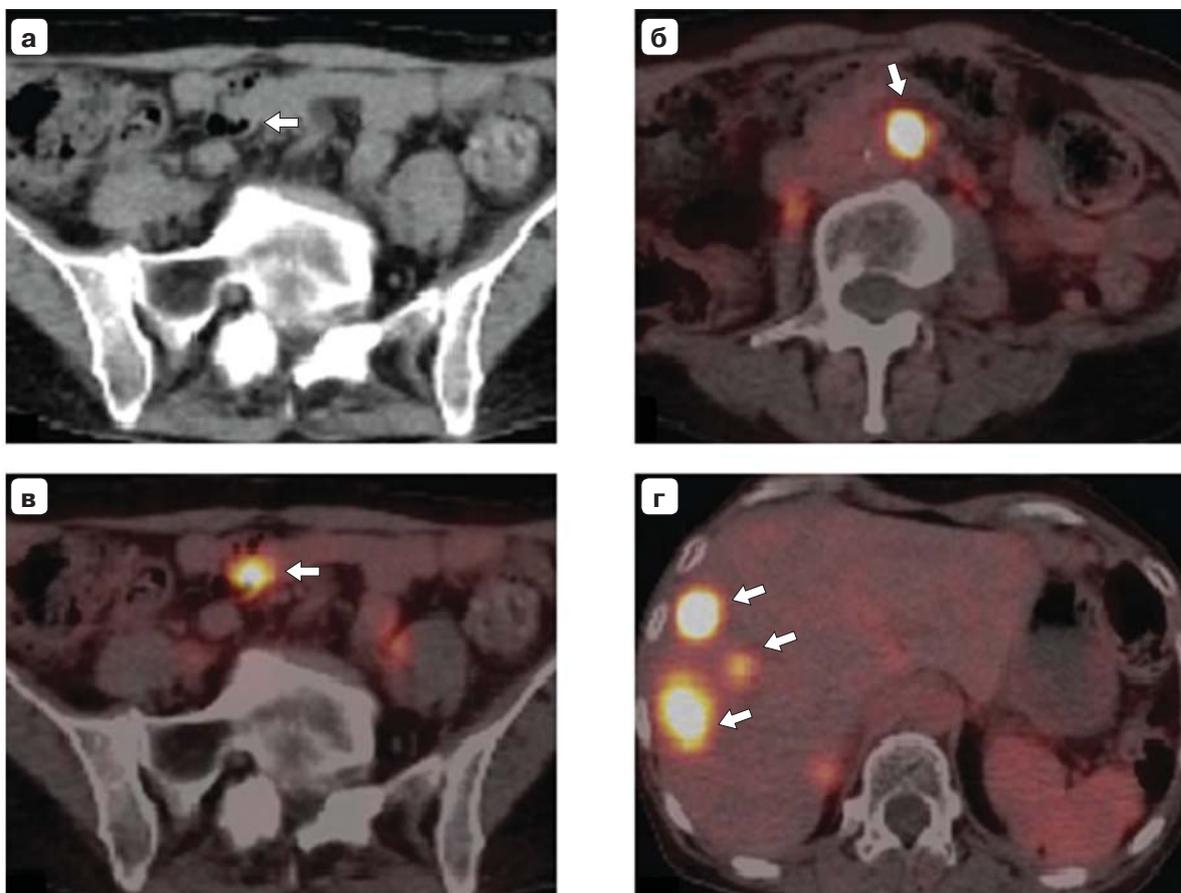


Рис. 2. ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTANOC при метастатической нейроэндокринной опухоли тонкой кишки с поражением печени: а – опухоль тонкой кишки; б – лимфоузел, накапливающий РФП; в – первичная опухоль, накапливающая РФП; г – накопление РФП в метастатических очагах печени.

НЭК при отрицательном результате СРС рекомендуется ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Хирургическое лечение

Методом выбора в лечении локализованных форм НЭО I–III стадий является хирургический. Радикальная резекция первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов значительно улучшает показатели выживаемости у данной группы больных. При распространенных формах заболевания (IV стадия), а именно при наличии метастатического поражения печени, хирургическое лечение рассматривается, если технически выполнима радикальная резекция первичной опухоли и метастазов печени, что особенно актуально у пациентов с кишечной непроходимостью, кровотечением. Следует отметить, что выполнение резекции первич-

ной опухоли даже без удаления метастазов печени также улучшает показатели общей выживаемости и обеспечивает длительную ремиссию заболевания.

D.C. Metz и соавт. продемонстрировали результаты ретроспективного анализа (1998–2013), согласно которому пациенты с резектабельными НЭО тонкой кишки имели высокий риск развития метастазов в лимфатические узлы, в том числе небольшие опухоли <1 см в 46,7% случаев характеризовались метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Выполнение лимфаденэктомии достоверно улучшает общую выживаемость. Адекватным объемом лимфодиссекции при НЭО тонкой кишки, по мнению некоторых авторов, необходимо считать удаление как минимум 8 лимфатических узлов [64–76].

Терапия аналогами соматостатина

Применение в клинической практике соматостатина, ингибирующего продукцию опухолью различных гормонов, таких как гастрин, пролактин, адренотропный гормон и гастроинтестинальных гормонов, ограничено ввиду его короткого периода полураспада (<3 мин). В качестве первой линии терапии клинических синдромов, обусловленных гиперпродукцией гормонов, и нерезектабельных больных с выраженной опухолевой нагрузкой у больных с нерезектабельными опухолями и массивным метастатическим поражением хорошо зарекомендовали себя его пролонгированные аналоги – октреотида (Сандостатин ЛАР, Novartis) и ланретида (Соматулин Аутожел, IpsenPharma). Преимуществом терапии аналогами соматостатина, по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы CLARINET и PROMID, является их антипролиферативный эффект при НЭО высокой и умеренной степени дифференцировки [77, 78].

Таргетная терапия

Роль внутриклеточного сигнального пути mTOR, регулирующего рост и пролиферацию клеток, изучена на примере наследственных НЭО, ассоциированных с туберозным склерозом (болезнь Бурневилля) [79]. По результатам РКИ III фазы (RADIANT-3) применения mTOR-ингибитора эверолимуса у пациентов с НЭО G1–G2, имевших прогрессирование заболевания в течение 12 мес, продемонстрировано достоверное увеличение времени до прогрессирования опухоли (11 и 4,6 мес в группе эверолимуса и плацебо соответственно) и регрессии опухоли (5 и 2%). Применение эверолимуса у больных гастроинтестинальными НЭО, прогрессирующими на первой линии терапии аналогами соматостатина, также улучшало безрецидивную выживаемость [80–82].

Применение сунитиниба, ингибитора тирозинкиназы, у больных рецидивными или прогрессирующими НЭО было также ассоциировано с увеличением безрецидивной выживаемости (11,4 против 5,5 мес в группе плацебо) и частоты объективного ответа

(9,3 и 0%). Пазопаниб продемонстрировал 21,9% опухолевого ответа в исследовании II фазы. С учетом наличия в клетках НЭО рецепторов VEGF изучается эффективность терапии бевацизумабом [83–85].

Радиотаргетная терапия

В целях системной терапии НЭО в последние годы успешно применяется радиотаргетная, а точнее радиорецепторная терапия. В качестве терапевтических препаратов применяются ^{90}Y -DOTA-ТОС и ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera). В РКИ III фазы NETTER-1 проводилось сравнение ^{177}Lu -DOTATATE и высоких доз пролонгированного октреотида у больных с положительным рецепторным статусом к соматостатину и прогрессирующим на терапии его аналогами. ^{177}Lu -DOTATATE продемонстрировал значительное увеличение показателей безрецидивной выживаемости (28,4 против 8,5 мес) и частоты объективного ответа (18,8 и 3%) [86–88].

Химиотерапия

Остается спорным вопрос об оптимальной тактике лечения карцином группы G3, составляющих около 5% от числа всех НЭО. До недавнего времени предпочтение в первой линии терапии отдавалось платиносодержащей химиотерапии. Однако ретроспективное исследование (NordicNEC) продемонстрировало меньший объективный ответ на химиотерапию с включением препаратов платины у пациентов с индексом Ki-67% <55% (15%) в сравнении с Ki-67 ≥55% (42%).

На протяжении 25 лет стандартным подходом в цитотоксической терапии метастатических НЭО остается комбинация цисплатина и этопозида (EP). По данным некоторых авторов, объективный ответ на платиносодержащую терапию был выше в группе больных НЭО (31–35%) по сравнению с НЭО G3 (0–17%). Несмотря на наличие экспрессии рецепторов соматостатина в группе пациентов с НЭО, доказательств более высокой эффективности терапии аналогами соматостатина, а также радиотаргетной терапии к настоящему времени не получено.

Единой тактики лечения больных при прогрессировании на первой линии химиотерапии на основе препаратов платины не

существует. Используются следующие терапевтические концепции: а) реиндукция цисплатина и этопозида в случае, если ранее был длительный ответ на платиносодержащую химиотерапию и прогрессирование не ранее чем через 3 мес после окончания первой линии; б) иринотекан (FOLFIRI); в) оксалиплатин-содержащие схемы (XELOX/FOLFOX). Что касается умеренно дифференцированных НЭО с высокой пролиферативной активностью (G3), то согласно рекомендациям ENET альтернативный терапевтический подход представлен цитотоксической терапией, основанной на темозоломиде, и, в случае опухолей поджелудочной железы, стрептозоцин-содержащими схемами [89–91].

Радиотаргетная терапия в данной группе больных может оказаться эффективной в случаях хорошего накопления РФП, однако потенциал ее эффективности меньше, чем в группе НЭО G1–G2 [92].

Заключение

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей и ассоциированных клинических синдромов. Надеемся, что в скором времени результаты текущих исследований позволят обеспечить пациентам больший спектр терапевтических стратегий, которые помогут улучшить без рецидивную выживаемость и качество жизни больных.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России и ОО “Ассоциация эндокринных хирургов”.

Список литературы (References)

1. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7. doi: 10.1159/000080731.
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72. doi: 10.1016/s1470-2045(07)70410-2.
3. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014(1):13-27. doi: 10.1196/annals.1294.002.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-3072. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
5. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumors*. Berlin Heidelberg: Springer; 2000. doi: 10.1007/978-3-642-59655-1.
6. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. 2010;45(2):234-243. doi: 10.1007/s00535-009-0194-8.
7. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1794-1803. doi: 10.1093/annonc/mdq022.
8. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, et al. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2826-2832. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00854.x.
9. Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, et al. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;90(4):349-363. doi: 10.1159/000242109.
10. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, et al. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1084-1091. doi: 10.1080/00365520903082432.
11. Williams E. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;281(7275):238-239. doi: 10.1016/s0140-6736(63)90951-6.
12. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. *Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system*. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al., editors. *WHO classification of tumors of the digestive system*. Lyon: IARC; 2010. p. S13-S14.
13. Van Eeden S, Quaedvlieg PF, Taal BG, et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol*. 2002;33(11):1126-1132. doi: 10.1053/hupa.2002.129204.
14. Kulke MH. Are neuroendocrine tumors going mainstream? *J Clin Oncol*. 2013;31(4):404-405. doi: 10.1200/jco.2012.47.3884.
15. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO

- G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol.* 2013;24(1):152-160. doi: 10.1093/annonc/mds276.
16. Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(5):649-657. doi: 10.1530/ERC-13-0027.
17. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(4):657-664. doi: 10.1530/ERC-15-0119.
18. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(5):683-690. doi: 10.1097/PAS.0000000000000408.
19. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A practical approach to the classification of WHO grade 3 (G3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(9):1192-1202. doi: 10.1097/PAS.0000000000000662.
20. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology.* 1993;104(4):994-1006. doi: 10.1016/0016-5085(93)90266-f.
21. Landerholm K, Falkmer S, Jarhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World J Surg.* 2010;34(7):1500-1505. doi: 10.1007/s00268-010-0519-z.
22. Sitaraman SV, Goldfinger SE. *Clinical characteristics of primary carcinoid tumors.* In: Tannabe KK, Whitcomb DC, editors. *UpToDate.* Waltham: UpToDate; 2008.
23. Wolf P, Winhofer Y, Smajis S, et al. Clinical presentation in insulinoma predicts histopathological tumour characteristics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(1):67-71. doi: 10.1111/cen.12777.
24. Yang RH, Chu YK. Zollinger-Ellison syndrome: Revelation of the gastrinoma triangle. *Radiol Case Rep.* 2015;10(1):827. doi: 10.2484/rcr.v10i1.827.
25. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, et al. Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(66):1668-1676.
26. Mortenson M, Bold RJ. Symptomatic pancreatic polypeptide-secreting tumor of the distal pancreas (PPoma). *Int J Gastrointest Cancer.* 2002;32(2-3):153-156. doi: 10.1385/ijgc:32:2-3:153.
27. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med.* 1958;25(3):374-380. doi: 10.1016/0002-9343(58)90075-5.
28. Castro PG, de Leon AM, Trancon JG, et al. Glucagonoma syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:402. doi: 10.1186/1752-1947-5-402.
29. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res.* 1999;18(1):13-22.
30. Hajdu SI, Tang P. A note from history: the saga of carcinoid and oat-cell carcinoma. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38(4):414-417.
31. Masson P. Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa. *Am J Pathol.* 1928;4(3):181-212.
32. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, et al. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009;38(8):876-889. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
33. Modlin IM, Champaneria MC, Bornschein J, Kidd M. Evolution of the diffuse neuroendocrine system – clear cells and cloudy origins. *Neuroendocrinology.* 2006;84(2):69-82. doi: 10.1159/000096997.
34. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 Suppl 1:S17-25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
35. Kloppel G, Couvelard A, Perren A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):162-166. doi: 10.1159/000182196.
36. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e435-e446. doi: 10.1016/s1470-2045(15)00186-2.
37. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427-2443. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
38. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, et al. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(3):299-303. doi: 10.1530/eje.0.1500299.
39. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124884. doi: 10.1371/journal.pone.0124884.
40. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):473-482. doi: 10.1677/ERC-07-0001.
41. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors: Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol.* 1997;8(7):685-690. doi: 10.1023/a:1008215730767.
42. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2010;39(6):753-766. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5.

43. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e8-e21. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70362-0.
44. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(6):295-330. doi: 10.1097/01.md.0000236956.74128.76.
45. Massironi S, Conte D, Sciola V, et al. Plasma chromogranin A response to octreotide test: prognostic value for clinical outcome in endocrine digestive tumors. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2072-2078. doi: 10.1038/ajg.2010.154.
46. Massironi S, Rossi RE, Casazza G, et al. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology.* 2014;100(2-3):240-249. doi: 10.1159/000369818.
47. Rossi RE, Garcia-Hernandez J, Meyer T, et al. Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours. *Ann Transl Med.* 2015;3(9):118. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.23.
48. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2013;42(4):557-577. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.
49. Ardill J. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10(4):459-462. doi: 10.1677/erc.0.0100459.
50. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med.* 1986;81(6):41-48. doi: 10.1016/0002-9343(86)90583-8.
51. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194-202. doi: 10.1159/000225948.
52. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):15-27. doi: 10.1530/eje.0.1510015.
53. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, et al. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol.* 2001;37(1):8-17. doi: 10.1016/s0720-048x(00)00187-x.
54. Binderup T, Knigge U, Mellon Mogensen A, et al. Quantitative gene expression of somatostatin receptors and noradrenaline transporter underlying scintigraphic results in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2008;87(4):223-232. doi: 10.1159/000113128.
55. Reubi J, Waser B, Schaer J-C, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(7):836-846. doi: 10.1007/s002590100541.
56. Oberg K, Jelic S, Group EGW. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 2:ii104-105. doi: 10.1093/annonc/mdn117.
57. Raderer M, Kurtaran A, Leimer M, et al. Value of peptide receptor scintigraphy using (123)I-vasoactive intestinal peptide and (111)In-DTPA-D-Phe1-octreotide in 194 carcinoid patients: Vienna University Experience, 1993 to 1998. *J Clin Oncol.* 2000;18(6):1331-1336. doi: 10.1200/JCO.2000.18.6.1331.
58. Lu SJ, Gnanasegaran G, Buscombe J, Navalkisoor S. Single photon emission computed tomography/computed tomography in the evaluation of neuroendocrine tumours: a review of the literature. *Nucl Med Commun.* 2013;34(2):98-107. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835bd59d.
59. Gabriel M, Muehlechner P, Decristoforo C, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;49(3):237-244.
60. Hubalewska-Dydejczyk A, Fross-Baron K, Mikolajczak R, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(10):1123-1133. doi: 10.1007/s00259-006-0113-7.
61. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An intrapatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003;44(5):708-716.
62. Reubi JC, Schär J-C, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2000;27(3):273-282. doi: 10.1007/s002590050034.
63. Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(7):982-993. doi: 10.1007/s00259-006-0317-x.
64. Besig S, Voland P, Baur DM, et al. Vascular endothelial growth factors, angiogenesis, and survival in human ileal enterochromaffin cell carcinoids. *Neuroendocrinology.* 2009;90(4):402-415. doi: 10.1159/000245900.
65. Voland P, Besig S, Rad R, et al. Correlation of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase expression in ileal carcinoids, lymph nodes and liver metastasis with prognosis and survival. *Neuroendocrinology.* 2009;89(1):66-78. doi: 10.1159/000151482.
66. Hassan MM, Phan A, Li D, et al. Family history of cancer and associated risk of developing neuroendocrine tumors: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(4):959-965. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0750.

67. Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer*. 2001;94(3):444-448. doi: 10.1002/ijc.1473.
68. Jarhult J, Landerholm K, Falkmer S, et al. First report on metastasizing small bowel carcinoids in first-degree relatives in three generations. *Neuroendocrinology*. 2010; 91(4):318-323. doi: 10.1159/000299790.
69. Tonnie H, Toliat MR, Ramel C, et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridisation. *Gut*. 2001;48(4):536-541. doi: 10.1136/gut.48.4.536.
70. Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011;117(15): 3332-3341. doi: 10.1002/cncr.25855.
71. Schindl M, Kaczirek K, Passler C, et al. Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified? *World J Surg*. 2002;26(8):976-984. doi: 10.1007/s00268-002-6628-6.
72. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007;451(4):757-762. doi: 10.1007/s00428-007-0452-1.
73. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1469-1492. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
74. Saxena A, Chua TC, Chu F, et al. Optimizing the surgical effort in patients with advanced neuroendocrine neoplasm hepatic metastases: a critical analysis of 40 patients treated by hepatic resection and cryoablation. *Am J Clin Oncol*. 2012; 35(5):439-445. doi: 10.1097/COC.0b013e31821bc8dd.
75. Birnbaum DJ, Turrini O, Vigano L, et al. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):1000-1007. doi: 10.1245/s10434-014-4016-8.
76. Yuan CH, Wang J, Xiu DR, et al. Meta-analysis of liver resection versus nonsurgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):244-249. doi: 10.1245/s10434-015-4654-5.
77. Møller LN, Stidsen CE, Hartmann B, Holst JJ. Somatostatin receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1616(1):1-84. doi: 10.1016/s0005-2736(03)00235-9.
78. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-4663. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
79. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149(2):274-293. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017.
80. Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii72-80. doi: 10.1093/annonc/mdq290.
81. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364(6):514-523. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.
82. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022): 968-977. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00817-x.
83. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-513. doi: 10.1056/NEJMoa1003825.
84. Phan AT, Halperin DM, Chan JA, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):695-703. doi: 10.1016/s1470-2045(15)70136-1.
85. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1695-1703. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4072.
86. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177) Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
87. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186-194. doi: 10.1159/000443172.
88. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991;68(2): 227-232. doi: 10.1002/1097-0142(19910715)68:2<227::aid-cncr2820680202>3.0.co;2-i.
89. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6): 751-757. doi: 10.1530/ERC-12-0002.
90. Hadoux J, Malka D, Planchard D, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):289-298. doi: 10.1530/ERC-15-0075.
91. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-185. doi: 10.1159/000443167.
92. Ezziddin S, Opitz M, Attassi M, et al. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):459-466. doi: 10.1007/s00259-010-1610-2.

Информация об авторах (Authors info)

***Слащук Константин Юрьевич** [Konstantin Y. Slashchuk, MD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, корп. 2 [address: 11 build. 2, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7 (495) 500-00-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Roumiantsev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Петров Леонид Олегович, к.м.н. [Leonid O. Petrov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6272-9647>; eLibrary SPIN: 4559-3613; e-mail: leonid_petrov@mail.ru

Баранова Ольга Дмитриевна [Olga D. Baranova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7548-9056>; eLibrary SPIN: 1285-0654; e-mail: olga.dm1091@gmail.com

Как цитировать (To cite this article)

Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слащук К.Ю., Петров Л.О. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т.11. – №4. – С. 178–190. doi: 10.14341/serg9572

Baranova OD, Roumiantsev PO, Slashchuk KY, Petrov LO. Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Surgery*. 2017;11(4):178-190. doi: 10.14341/serg9572

Рукопись получена: 16.02.2018.

Рукопись одобрена: 20.02.2018.

Received: 16.02.2018.

Accepted: 20.02.2018.