

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ВЫСОКОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ И НЕ КОНТРОЛИРУЕМЫМ КАРЦИНОИДНЫМ СИНДРОМОМ

Соловьева Л.А.¹✉, Поликарпов А.А.¹, Попов С.А.¹, Шаповал С.В.¹, Руткин И.О.¹, Гранов Д.А.^{1,2}

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

² Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

✉ Соловьева Людмила Александровна, solovyova.lyudmila@gmail.com, +79602465528

РЕФЕРАТ

Введение: Процент выявления нейроэндокринных опухолей (НЭО) с каждым годом растет. При этом все чаще диагноз устанавливается на поздних стадиях, когда заболевание манифестирует проявлениями карциноидного синдрома (КС) и сопутствующими ему осложнениями. На сегодняшний день требуется систематизация подходов к диагностике и лечению группы пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением НЭО.

Материал и методы: Выполнена ретроспективная оценка результатов лечения пациентов с билобарным метастатическим поражением печени НЭО на фоне не контролируемого КС в 2010–2023 гг. В исследование включено 10 пациентов с НЭО G1 — 4 пациента, с G2 — 6. В структуре выборки по локализации первичного очага выделено: поджелудочная железа (n = 7), тонкая кишка (n = 3). До начала регионарной химиотерапии первичный очаг удален у 1 пациента. Средний возраст пациентов из выборки составил 31,3 года.

С целью оценки результатов пациентам выполнялась МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным усилением, ПЭТ/КТ всего тела с ⁶⁸Ga-DOTA TATE/NOC. Все пациенты из группы получали терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия. Двое из них дополнительно получали эверолимус 10 мг в сутки.

Ведущий метод эмболизации — масляная химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) суспензией доксорубина 50–100 мг или митомицина С 10–20 мг со сверхжидким липидолом 5–8 мл, затем добавление коллагеновой губки 0,25–0,5 см³ в сосуды опухоли до редукции кровотока. Курсы проводились 1 раз в 2 месяца. Оценка проводимого лечения осуществлялась по данным объективного осмотра (ECOG 0), характеру жалоб, данным инструментальной диагностики (МСКТ с внутривенным контрастированием).

Результаты: Оценка после проводимой регионарной химиотерапии: частичный ответ у одного пациента; стабилизация у семерых; прогрессирование у двух пациентов (по mRECIST). Средний уровень серотонина до ХЭПА составил 936,5 нг/мл; после двух курсов отмечено достоверное снижение до 282,1 нг/мл (p < 0,05). После стабилизации заболевания 6 пациентам удален первичный очаг, пациентам выполнены циторедуктивные атипичные резекции печени (n = 4) и MBA (n = 1). В настоящее время умерло трое больных, средняя продолжительность жизни умерших 64 мес. Живы семеро пациентов в сроки от 30 до 134 (медиана 84) мес.

Выводы: ХЭПА в лечении пациентов с НЭО с гиперпродукцией гормонов и с проявляющимся КС, не купированным аналогами соматостатина, дает клиническое и рентгенологическое улучшения у 80 % пациентов. Дальнейшие циторедуктивные вмешательства позволяют продлить медиану общей выживаемости (ОВ) до 84 мес.

Ключевые слова: внутриартериальная химиоэмболизация, нейроэндокринные опухоли, карциноидный синдром, метастатическое поражение печени

Для цитирования: Соловьева Л.А., Поликарпов А.А., Попов С.А., Шаповал С.В., Руткин И.О., Гранов Д.А. Комбинированное лечение пациентов с метастатическим поражением печени нейроэндокринными опухолями, сопровождающимися высокой гормональной активностью и не контролируемым карциноидным синдромом. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):86-92. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-86-92>

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE LIVER METASTASES ACCOMPANIED BY HIGH HORMONAL ACTIVITY AND UNCONTROLLED CARCINOID SYNDROME

Lyudmila A. Solovyova¹✉, Alexey A. Polikarpov¹, Sergey A. Popov¹, Sergey V. Shapoval¹, Igor O. Rutkin¹, Dmitry A. Granov^{1,2}

¹ A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., p. Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, Russia, 197022

✉ Lyudmila A. Solovyova, solovyova.lyudmila@gmail.com, +79602465528

ABSTRACT

Introduction: The percentage of cases of neuroendocrine tumors (NET) is growing every year. Moreover, the diagnosis is often made in the later stages, when the disease manifests itself with manifestations of carcinoid syndrome (CS) and its accompanying indications. Today, there is a need to systematize approaches to diagnosis and individual groups of patients with unresectable metastatic lesions of NETs.

Material and methods: A retrospective assessment of the results of treatment of patients with bilobar metastatic liver disease NET on the background of uncontrolled CS was performed in the period from 2010 to 2023. The study included 10 patients with NET

G1 — 4 patients, G2 — 6. The sampling structure according to the location of the primary lesion was divided into: pancreas ($n = 7$), small intestine ($n = 3$). Before the start of regional chemotherapy, the primary lesion was removed in 1 patient. The average age of the patients in the sample was 31.3 years.

In order to evaluate the results, patients underwent SCT of the abdominal cavity and chest with intravenous enhancement, PET/CT of the whole body with ^{68}Ga -DOTA TATE/NOC. All patients in the group received therapy with long-acting somatostatin analogues. Two of them additionally received everolimus 10 mg per day.

The leading method of embolization is oil TACE with a suspension of doxorubicin 50–100 mg or mitomycin C 10–20 mg with superfluid lipiodol 5–8 ml, then adding a collagen sponge 0.25–0.5 cm^3 into the tumor vessels until blood flow is reduced. Courses were held once every 2 months. The evaluation of the treatment was carried out according to an objective examination (ECO 0), the nature of the complaints, and instrumental diagnostic data (CT with intravenous contrast).

Results: Evaluation after regional chemotherapy: partial response in one patient; stabilization in seven; progression in two patients (according to mRECIST). The average serotonin level before CEPA was 936.5 ng/ml; after two courses there was a significant decrease to 282.1 ng/ml ($p < 0.05$). After stabilization of the disease, the primary lesion was removed in 6 patients; patients underwent cytoreductive atypical liver resection ($n = 4$) and MVA ($n = 1$). Currently, three patients have died, the average life expectancy of the deceased is 64 months. Seven patients were alive for periods ranging from 30 to 134 (median 84) months.

Conclusions: TACE in the treatment of patients with NETs that cause hyperproduction of hormones, manifested by CS and not relieved by somatostatin analogues, provides clinical and radiological improvements in 80 % of patients. Further cytoreductive interventions can extend the median overall-survival (OS) to 84 months.

Key words: intra-arterial chemoembolization, neuroendocrine tumors, carcinoid syndrome, liver metastases

For citation: Solovyova L.A., Polikarpov A.A., Popov S.A., Shapoval S.V., Rutkin I.O., Granov D.A. Combined Treatment of Patients with Neuroendocrine Liver Metastases Accompanied by High Hormonal Activity and Uncontrolled Carcinoid Syndrome. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):86-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-86-92>

Введение

Заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО) увеличилась за последние несколько десятилетий. Согласно базе данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов SEER, отмечается шестикратное увеличение уровня заболеваемости НЭО с поправкой на возраст в период с 1973 по 2012 г. [1, 2].

НЭО желудочно-кишечного тракта часто секретируют серотонин и другие вазоактивные вещества, вызывая типичные проявления карциноидного синдрома (КС) [3]. КС — наиболее частое проявление гормональной активности НЭО, ярче всего протекающий при первичной локализации опухоли в тонкой кишке и/или сопровождающийся метастатическим поражением печени, вероятно, из-за эктопической секреции серотонина [4–6].

Классически, КС характеризуется наличием экстракардиальных и/или кардиальных проявлений. К первой группе относят следующие признаки: диарея (78 %), гиперемия кожи (78 %), астмоподобные симптомы (12 %), пеллаграподобные поражения кожи с гиперкератозом и пигментацией (1 %) [7].

Сердечные проявления встречаются в среднем в 40 % случаев — поражение клапанного аппарата (трикуспидальная регургитация, трикуспидальный стеноз, легочная регургитация, легочный стеноз (25–59 %) чаще, чем митральная регургитация) [8]. Без специфического лечения симптомы КС достаточно трудно контролировать.

К наиболее характерным проявлениям КС относится повышение уровня серотонина. Также к маркерам оценки течения заболевания и эффективности лечения относят: продукт распада серотонина 5-гидроксииндолуксусная кислота в моче (5-ГИУК); избыточное выделение предшественника серотонина 5-гидрокситриптофан, простагландины, тахикинины [9].

С широким распространением аналогов соматостатина, медикаментозное лечение НЭО стало доступным и эффективным. Однако в ряде случаев применение препаратов данной группы в лечении высокоактивных гормональных НЭО с метастатическим поражением печени может привести к резистентности. При этом длительное лечение не может предотвратить пагубное влияние избытка гормонов на все системы организма [10, 11].

Несмотря на значительные достижения в лечении НЭО, характеристика опухолей и их гормональная активность требуют не только системного подхода, но и возможности применения локальных методов воздействия на опухоль. Использование интервенционной радиологии, в частности внутриартериальной химиоэмболизации, радиочастотная абляция (РЧА) и микроволновая абляция (МВА), позволяет воздействовать на опухоль непосредственно, тем самым снижая проявления КС [5, 12].

Цель работы: демонстрация собственного опыта лечения пациентов с метастатическим поражением печени НЭО на фоне высокой гормональной активности, сопровождающейся КС, не купируемым аналогами соматостатина.

Материал и методы

Выполнена ретроспективная оценка результатов лечения 10 пациентов с билобарным метастатическим поражением печени НЭО на фоне не контролируемого стандартной биотерапией КС в период с 2010 по 2023 гг. Из них с G₁ — 4 пациентов, G₂ — 6. В структуре выборки по локализации первичного очага выделено: поджелудочная железа ($n = 7$), тонкая кишка ($n = 3$). До начала регионарной химиотерапии первичный очаг удален у 1 пациента (табл. 1). Средний возраст пациентов из выборки составил 31,3 года.

С целью оценки результатов пациентам выполнялась многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ КТ всего тела с ^{68}Ga -DOTA TATE/NOC).

Все пациенты из представленной группы получали терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия. Двое из них дополнительно получали эверолимус 10 мг в сутки (от 6 до 14 мес, в среднем 9 мес до начала курса внутриартериальной химиоэмболизации). При этом КС не купировался.

Пациентам выполнялась селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий. Ведущий метод эмболизации — масляная химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА). Метод подразумевает собой селективное введение суспензии доксорубина 50–100 мг или митомицина С 10–20 со сверхжидким липидолом 5–8 мл, затем добавление коллагеновой губки 0,25–0,5 см³ в сосуды опухоли до редукции кровотока [6, 9]. Курсы проводились 1 раз в 2 месяца.

Оценка проводимого лечения осуществлялась по характеру жалоб, данным инструментальной диагностики (МСКТ с внутривенным контрастиро-

ванием) и биохимических маркеров. Оценка статистических показателей осуществлена с использованием программы STATISTICA.

Результаты

Средний уровень серотонина до ХЭПА составил 936,5 нг/мл; после двух курсов отмечено достоверное снижение до 282,1 нг/мл ($p < 0,05$). После стабилизации заболевания 6 пациентам удален первичный очаг, пациентам выполнены циторедуктивные атипичные резекции печени ($n = 4$) и МВА ($n = 1$). В настоящее время умерло трое больных, в сроки 7, 43 и 142 месяца. Живы семеро пациентов, сроки от 16 до 134 мес (в среднем 43 мес. табл. 1).

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 31 г. (табл. 1, № 6) впервые обратилась к гастроэнтерологу осенью 2021 г. с жалобами на диарею до 6–8 раз в сутки, периодические боли в верхних отделах живота.

При обследовании билобарно множественные очаговые изменения печени. Учитывая данные исследований и клиническую картину, онкологом по месту жительства заподозрен КС. При дообследовании специфические маркеры от 31.03.2022:

Таблица 1. Оценка (mRECIST) после проводимой регионарной химиотерапии: частичный ответ у одного пациента; стабилизация у семерых; прогрессирование у двух пациентов

Table 1. Evaluation (mRECIST) after regional chemotherapy: partial response in one patient; stabilization in seven; progression in two patients

№	Пол/ Gender	Возраст/ Age	Локализация/ Localization	Серотонин до ХЭПА/ Serotonin before TACE	Кол-во ХЭПА/ Quantity TACE	Серотонин по- сле 2-й ХЭПА/ Serotonin after second TACE	Удаление пер- вичного очага/ Resection of the primary lesion	Исход/ Result
1. Т.	жен/ female	19	Тонкая кишка/ Small intestine	1227	4	406	Да (до ХЭПА)/ Yes (before TACE)	Жива 16 мес/ Alive 16 months
2. Л.	жен/ female	25	Головка поджелу- дочной железы/ Head of the pancreas	370	1	180	нет	Жива 60 мес/ Alive 60 months
3. Я.	жен/ female	26	Головка поджелу- дочной железы/ Head of the pancreas	366	2	23	нет	Жива 134 мес/ Alive 134 months
4. М.	жен/ female	29	Хвост поджелудоч- ной железы/ Tail of the pancreas	431	7	900	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Жива 44 мес/ Alive 44 months
5. С.	муж/ male	31	Тело поджелудоч- ной железы/ Body of the pancreas	760	3	210	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Жив 79 мес/ Alive 79 months
6. М.	жен/ female	31	Тонкая кишка/ Small intestine	1495	3	475	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Жива 30 мес/ Alive 30 months
7. Н.	жен/ female	45	Тонкая кишка/ Small intestine	1598	4	102	нет	Жива 56 мес/ Alive 56 months
8. А.	муж/ male	35	Головка поджелу- дочной железы/ Head of the pancreas	1025	3	330	нет	Умер через 7 мес/ Died after 7 months
9. С.	муж/ male	36	Хвост поджелудоч- ной железы/ Tail of the pancreas	978	18	106	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Умер через 43 мес/ Died after 43 months
10. Т.	жен/ female	36	Хвост поджелудоч- ной железы/ Tail of the pancreas	1115	17	89	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Умер через 142 мес/ Died after 142 months

Серотонин 1495 нг/мл, 5-ГИУК — 188,9 нг/мл, Хромогранин А — 700 мкг/л.

Нарастание симптоматики в виде приступов жара, покраснения лица, повышенной утомляемости, учащенного сердцебиения, инспираторной одышки при минимальной физической нагрузке, отёков ног, тошноты со рвотой. Ввиду ухудшения общего состояния первоначально консультирована кардиологом. По данным ЭхоКГ: КС с поражением клапанного аппарата сердца (трикуспидальная недостаточность 3–4 степени), тяжелый пульмональный стеноз, осложненный ХСН 2а ст., 1–2 ФК.

Получала консервативную терапию с незначительным положительным эффектом.

ПЭТ/КТ всего тела с ^{68}Ga -DOTA-TATE и DOTA-NOC от 13.04.2022: множественные очаговые изменения в печени, максимальными размерами в SII–III до 72×48×61 мм с SUV = 24,41. Очаги в брыжейке тонкой кишки (л/у?) до 16 мм SUV = 20,12 (рис. 1).

20.05.2022 выполнена трепано-биопсия печени под УЗ контролем. ГИ и ИГХ №52749 от 27.05.2022: гистологическая структура и иммунофенотип образования соответствуют метастазу нейроэндокринной опухоли G1 (NET, G1). Ki-67 — 2 %. Начата тера-

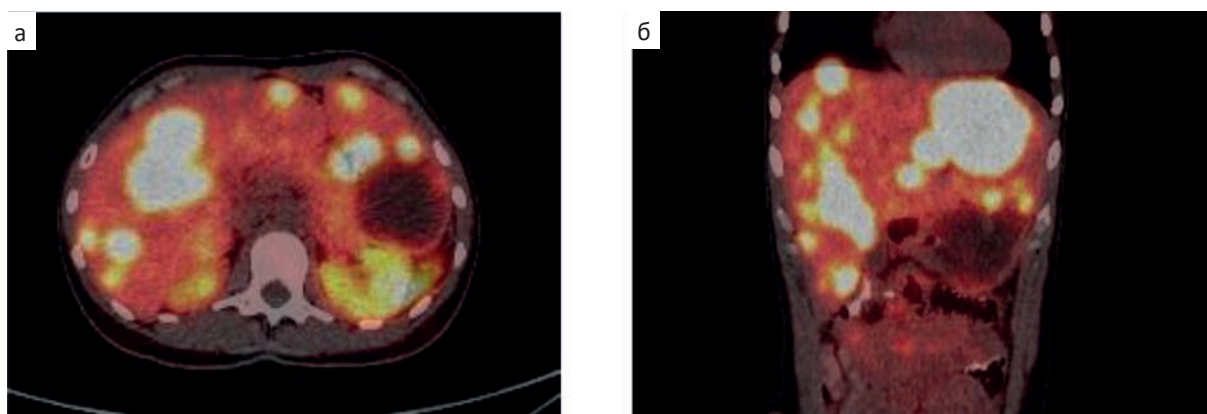


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC пациентки М., до начала лечения, № 6, табл. 1.

а — аксиальные срезы; б — коронарные срезы. Визуализируются множественные очаговые изменения в обеих долях печени от 20 до 75 мм в диаметре с высоким SUV = 24,4

Fig. 1. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-NOC of patient M., before treatment, №6, table 1. а — axial sections; б — coronal sections. Multiple focal changes are visualized in both lobes of the liver from 20 to 75 mm in diameter with a high SUV = 24,4

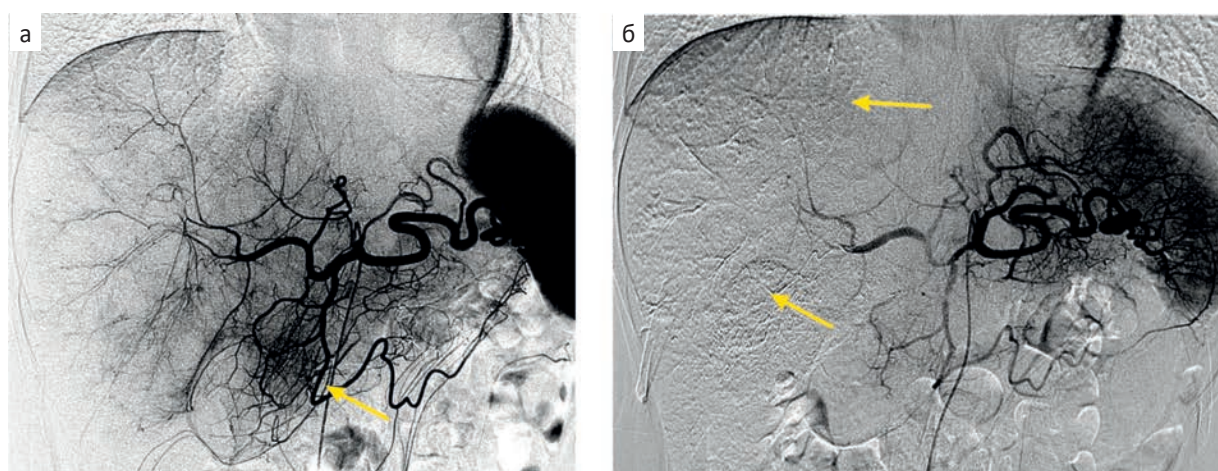


Рис. 2. Ангиограммы пациентки М., № 6, табл. 1. а — при целиакографии определяются множественные билобарные патологические образования смешанной васкуляризации без четких контуров из-за выраженного карциноидного синдрома и периферического артериального спазма; б — контрольная целиакография после химиоэмболизации правой печеночной артерии. Визуализируется плотное накопление химиоэмболизата (сверхжидкий липиодол + доксорубин) в патологических узлах правой доли (стрелки), обеднение периферического сосудистого рисунка после введения гемостатической губки

Fig. 2. Angiograms of patient M., № 6, table 1. а — celiacography reveals multiple bilobar pathological formations of mixed vascularization without clear contours due to severe carcinoid syndrome and peripheral arterial spasm; б — control celiacography after chemoembolization of the right hepatic artery. A dense accumulation of chemoembolic agent (superfluid lipiodol + doxorubicin) is visualized in the pathological nodes of the right lobe (arrows), depletion of the peripheral vascular pattern after the introduction of a hemostatic sponge

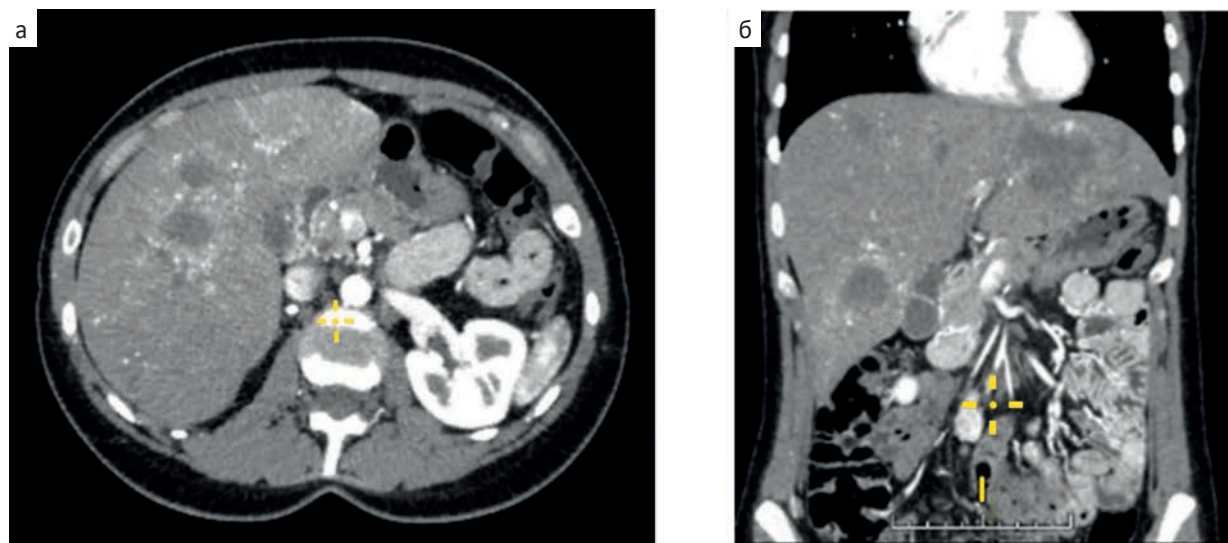


Рис. 3. Компьютерные томограммы пациентки М., № 6, табл. 1. а — аксиальные срезы; б — корональные срезы. В портальную фазу определяется накопление липиодола и уменьшение жизнеспособной ткани опухоли таргетных узлов обеих долей печени на 30 % (частичный ответ по mRECIST)

Fig. 3. Computer tomograms of patient M., № 6, table 1. a — axial sections; б — coronal sections. In the portal phase, accumulation of lipiodol and a decrease in viable tumor tissue of the target nodes of both lobes of the liver by 30 % are determined (partial response according to mRECIST)

пия аналогами соматостатина (ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней), без эффекта.

В декабре 2022 г. пациентка консультирована в РНЦ РХТ им. ак. А.М. Гранова. Выполнено два курса ХЭПА: 6 мл липиодола + 40 мг доксорубицина + 0,25 см³ коллагеновой губки до редукции кровотока (рис. 2 а, б).

КТ ОБП от 27.02.2023: стабилизация по mRECIST. Выполнен еще один курс ХЭПА в прежней схеме. По данным КТ от 03.05.2023: частичный ответ по очагам в печени и стабилизация по очагу в мезентериальной клетчатке (рис. 3 а, б).

Специфические маркеры от 23.05.23: хромогранин А — 270,50 нг/мл, серотонин — 475 нг/мл, 5-ГИУК — 18,02 мг/сут.

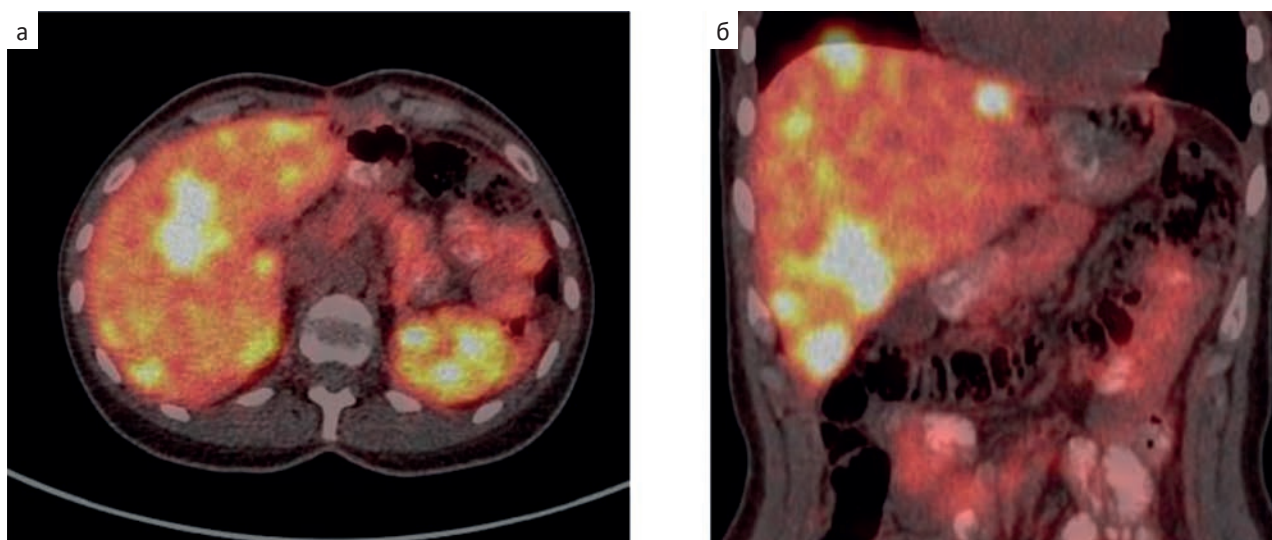


Рис. 4. Контрольная ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-NOC пациентки М., № 6, табл. 1, после 4 циклов химиоэмболизации и резекции печени. а — аксиальные срезы; б — коронарные срезы. Определяется уменьшение размеров таргетных очагов в правой доле печени до 35 мм наибольший и снижение SUV до 14. Внепеченочные метастазы и в левой доле отсутствуют

Fig. 4. Control PET/CT with ⁶⁸Ga-DOTA-NOC of patient M., № 6, table 1, after 4 cycles of chemoembolization and liver resection. а — axial sections; б — coronal sections. There is a decrease in the size of target lesions in the right lobe of the liver to 35 mm at most and a decrease in SUV to 14. There are no extrahepatic metastases in the left lobe

ЭхоКГ от 06.04.2023: КС с поражением трикуспидального и пульмонального клапанов. ТС умеренный + ТН 2 ст. ПС значимый+ ПН 2 ст. Концентрическое ремоделирование ЛЖ. Легочная гипертензия 1 ст. Консультирована кардиологом по месту жительства — противопоказаний к оперативному лечению нет.

19.06.2023: Срединная лапаротомия, резекция тонкой кишки с опухолью, наложение тонкокишечного анастомоза, лимфодиссекция брыжейки тонкой кишки, удаление забрюшинных опухолей по ходу брыжейки тонкой кишки, лимфодиссекция верхней брыжеечной артерии, левосторонняя кавальная лобэктомия (SII–SIII).

Пациентка выписана на 11-е сутки послеоперационного периода. На сегодняшний день продолжает получать терапию синтетическими аналогами соматостатина 1 раз в 28 дней.

ПЭТ/КТ всего тела ^{68}Ga -DOTA-NOC от 01.02.2024: контрольные очаги локализуются в SVI со скинтиграфическими размерами 38×28 мм при SUV = 17,7 — без динамики. SV 13×10 мм, SUV = 14,2 — частичный регресс. SIV 19×17 мм, SUV = 16,5 — частичный регресс (рис. 4 а,б).

Специфические маркеры от 04.2024: хромогранин А — 205 нг/мл, серотонин — 875 нг/мл, 5-ГИУК — N.

Планируется выполнение хирургического вмешательства в объеме протезирования клапанного аппарата сердца, продолжение курсов ХЭПА и биотерапии аналогами соматостатина.

Обсуждение

НЭО — группа гетерогенных злокачественных новообразований, чаще всего поражающая органы желудочнокишечного тракта. С усовершенствованием и повсеместным распространением современных методов визуализации, в частности ПЭТ/КТ всего тела ^{68}Ga -DOTA-NOC/DOTA TATE, частота их выявления неуклонно растет. Как следует из табл. 1, все чаще заболевание встречается среди молодых людей. Средний возраст нашей выборки составил 31 год.

Наиболее частое первичное обследование для подтверждения диагноза НЭО с КС — оценка суточного содержания 5-ГИУК в моче, который имеет чувствительность 73–91 % [13] со специфичностью 100 %. Серотонин играет важную роль в механизме возникновения диареи при карциноидном синдроме из-за воздействия серотонина на моторику и секрецию кишечника. Также серотонин является важным медиатором фиброза как кардиального, так и экстракардиального, за счет активации рецепторов 5-HT_{2B} [5]. При этом до 12–26 % НЭО разных первичных локализаций с гиперпродукцией серотонина не имеют проявлений КС [14]. ИБС при карциноидном синдроме обусловлена фиброзом эндокарда,

который включает в себя диффузное поражение клапанного аппарата, преимущественно справа. Высвободившиеся из опухоли вазоактивные продукты стимулируют пролиферацию миофибробластов, локальное отложение внеклеточного матрикса (коллагена, эластина), и как следствие обуславливают образование бляшек в эндокарде и клапанах, приводящее как к ретракции, так и к их утолщению [15]. Это подтверждается и нашим клиническим наблюдением (табл. 1, № 6, М.: ХСН 2. ФК 2).

Синтетические аналоги соматостатина продемонстрировали как антисекреторную, так и противоопухолевую активность в лечении данной группы пациентов. Данная терапия направлена на снижение гормональной активности опухоли, а вследствие купирования проявлений КС, и контроля роста опухоли. Однако в ряде случаев, данный формат терапии не позволяет успешно контролировать уровень гормональной активности с использованием стандартных доз этих препаратов на начальном этапе (20–30 % при КС) [16, 17]. Кроме того, у части пациентов, получающих лечение аналогами соматостатина, со временем развивается резистентность, требующая увеличения дозировки [18]. Так и в нашем случае, использование одних только аналогов соматостатина не позволяет полностью ликвидировать явления КС у всех 10 пациентов.

Своевременное комбинированное лечение, включающее в себя ХЭПА и циторедуктивные хирургические вмешательства, заметно улучшает пятилетнюю выживаемость по сравнению с 30 % в 1980 г. до 55 % в настоящее время [17], что подтверждается результатами нашего исследования (СПЖ = 50 мес). Поэтому крайне важно комплексно обследовать пациентов с КС на предмет сердечной патологии. В обязательный минимум входит эхокардиография, дуплексное сканирование сосудов шеи.

Заключение

За последние несколько лет произошел огромный рывок в лечении НЭО, как нефункциональных, так и НЭО, вызывающих гиперпродукцию гормонов, проявляющихся КС. На сегодняшний день достигнуто понимание в диагностике, патогенезе и контроле заболевания и подходам к лечению КС.

В лечении молодых пациентов с неконтролируемым КС необходим комплексный и индивидуальный подход. Создание практических, научно обоснованных рекомендаций в диагностике и лечении, формирование онкологической настороженности важно для оказания последовательной своевременной помощи, особенно когда пациенты первостепенно сталкиваются со специалистами первичного звена на этапе установления диагноза.

Список литературы / References

1. Fernandes CJ, Leung G, Eads JR, et al. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(3):625-47. Epub 2022 Aug 30. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2022.06.002>.
2. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28:749-56.
3. Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, et al. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1934-38. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031575>.
4. Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, et al. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J*. 1954; 47:795-817. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(54\)90152-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(54)90152-0).
5. Mota JM, Sousa LG, Riecheltmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancer-medicallscience*. 2016;10:662. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.662>
6. Hassan SA, Banchs J, Iliescu C, et al. Carcinoid heart disease. *Heart*. 2017; 103:1488-95. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311261>.
7. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:2191-205. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1236916>.
8. Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment — «something in the way it moves». *Neuroendocrinology*. 2015;101:263-73. <https://doi.org/10.1159/000381930>.
9. Boutzios G, Kaltsas G. Clinical syndromes related to gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Front Horm Res*. 2015;44:40-57. DOI: 10.1159/000382053.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaert J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
11. Алексеева ТР, Бельцевич ДГ, Бохан ВЮ и др. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое руководство. Москва, 2021. Alekseeva TR, Beltsevich DG, Bokhyan VYu, et al. Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis and treatment. Practical guide. Moscow, 2021 (In Russ.).
12. Лысанюк МВ, Ромащенко ПН, Майстренко НА. Современные возможности и проблемные аспекты диагностики и лечения больных нейроэндокринными опухолями. Пермский медицинский журнал. 2022;39(5):58-68. Lysanyuk MV, Romashchenko PN, Maistrenko NA. Modern opportunities and problematic aspects of diagnostics and treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Perm Medical Journal*. 2022;39(5):58-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/pmj39558-68>.
13. Попов СА, Павловский АА, Поликарпов АА и др. Новые возможности комплексного лечения метастатических и местнораспространенных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2018;64(4): 493-8. Popov SA, Pavlovsky AA, Polikarpov AA, et al. New opportunities for comprehensive treatment of metastatic and locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Problems of Oncology*. 2018;64(4):493-8. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-4-493-498>.
14. Zavras N, Schizas D, Machairas N, et al. Carcinoid syndrome from a carcinoid tumor of the pancreas without liver metastases: a case report and literature review. *Oncol Lett*. 2017; 13:2373-6. DOI: 10.3892/ol.2017.5678.
15. Jensen RT, Norton JA, Oberg K. Neuroendocrine tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases*. Elsevier Saunders. 2016;501-41. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000300>.
16. Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1945-55. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1945>.
17. Перегудов НА, Фалалева ЛА, Сергеева ОН и др. Комбинированное хирургическое и интервенционно-радиологическое циторедукционное лечение больной с диссеминированной высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью подвздошной кишки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):92-100. Peregudov NA, Falaleeva LA, Sergeeva ON, et al. Combined Surgical/Interventional-Radiological Cytoreduction in a Patient with Disseminated Highly Differentiated Neuroendocrine Ileal Tumor. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021;4(2):92-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-2-92-100>.
18. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103:125-38. <https://doi.org/10.1159/000443170>.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Lyudmila A. Solovyova, <https://orcid.org/0000-0002-7435-8326>.
Alexey A. Polikarpov, <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>.
Sergey A. Popov, <https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>.
Sergey V. Shapoval, <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>.
Igor O. Rutkin, <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>.
Dmitry A. Granov, <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 19.06.2024.

Принята к публикации: 07.08.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article.

Received: 19.06.2024.

Accepted for publication: 07.08.2024.

Published online: 26.12.2024.