

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский университет)**

*На правах рукописи*

**ДИН СЯОДУН**

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ  
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ПЕЧЕНИ**

14.01.12 – онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

**Косырев Владислав Юрьевич**

доктор медицинских наук, доцент

**Подлужный Данил Викторович**

кандидат медицинских наук

Москва — 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Эпидемиология НЭО и метастазов в печени.....	15
1.2 Классификация НЭО.....	17
1.3 Стадирование НЭО.....	21
1.4 Роль хирургического метода в лечении больных с метастазами НЭО в печени.....	22
1.4.1 Роль радикальных резекций печени в лечении больных с метастазами НЭО в печени .....	24
1.4.2 Роль циторедуктивных резекций печени в лечении больных с метастазами НЭО в печени.....	27
1.5 Роль рентгенэндоваскулярного метода в лечении больных с метастазами НЭО в печени .....	29
1.5.1 Роль трансартериальной эмболизации в лечении больных с метастазами НЭО в печени .....	31
1.5.2 Роль трансартериальной химиоэмболизации в лечении больных с метастазами НЭО в печени .....	32
1.6 Медикаментозное лечение больных с метастазами НЭО в печени .....	34
1.7 Выбор тактики лечения больных с метастазами НЭО в печени.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	38
2.1 Общая характеристика клинического материала.....	38
2.2 Методы морфологической диагностики больных с метастазами НЭО в печени.....	46
2.3 Морфологические и иммуногистохимические особенности больных с метастазами НЭО в печени.....	46
2.4 Характеристика больных, в зависимости от проведенного лечения НЭО с метастазами в печени.....	48

2.4.1 Хирургическое лечение больных с метастазами НЭО в печени по поводу первичного очага.....	51
2.4.2 Хирургическое лечение больных с метастазами НЭО в печени по поводу метастазов в печени.....	53
2.4.3 Хирургическое лечение больных с синхронными метастазами НЭО в печени.....	54
2.4.4 Хирургическое лечение больных с метакронными метастазами НЭО в печени .....	58
2.5 Рентгенэндоваскулярное лечение больных с метастазами НЭО в печени.....	59
2.6 Лекарственная терапия аналогами соматостатина больных с метастазами НЭО в печени .....	63
2.7 Лечение карциноидного синдрома с метастазами НЭО в печени.....	64
2.8 Методы статистического анализа данных.....	65
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.....	67
3.1 Непосредственные результаты хирургического лечения больных с метастазами НЭО в печени.....	68
3.2 Непосредственные результаты рентгеноваскулярного лечения больных с метастазами НЭО в печени.....	71
3.3 Купирование карциноидного синдрома.....	71
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.....	73
4.1 Отдаленные результаты лечения больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от клинико-морфологических факторов.....	76
4.1.1 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в	

зависимости от локализации первичного очага.....	76
4.1.2 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от стадии заболевания.....	77
4.1.3 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от времени выявления метастатического поражения печени.....	78
4.1.4 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от объема метастатического поражения печени .....	80
4.1.5 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от количества метастатического поражения печени.....	81
4.1.6 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от размера максимального очага метастатического поражения печени.....	82
4.1.7 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от наличия/отсутствия внепеченочных метастазов.....	83
4.2 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от хирургического лечения.....	85
4.2.1 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от удаления первичного очага.....	85
4.2.2 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от распространенности первичного очага.....	87
4.2.3 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от наличия или отсутствия перинеуральной и сосудистой инвазии.....	89
4.2.4 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах.....	91
4.2.5 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных	

с метастазами НЭО в печени в зависимости от объема резекции печени ...	93
4.2.6 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от радикализма операции на печени .....	96
4.2.7 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после резекции печени.....	103
4.2.8 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли.....	105
4.2.9 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после радикальной и циторедуктивной резекции печени .....	107
4.2.10 Общая и безрецидивная выживаемость больных с метастазами НЭО в печени после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли.....	108
4.3 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от рентгенэндоваскулярного лечения.....	111
4.3.1 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после ТАХЭ.....	111
4.3.2 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага.....	112
4.3.3 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с нерезектабельными метастазами НЭО в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него.....	113
4.3.4 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО, выявленными в первые 6 месяцев после радикальной резекции печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него.....	118
4.3.5 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных	

с метастазами НЭО в печени после ТАХЭ у больных с удаленным первичным очагом и без его удаления.....	120
4.3.6 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных, перенесших ТАХЭ с метастазами НЭО в печени в зависимости от объема метастатического поражения печени.....	122
4.3.7 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных, перенесших ТАХЭ с метастазами НЭО в печени, в зависимости от максимального размера метастатического очага.....	124
4.3.8 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных, перенесших ТАХЭ с метастазами НЭО в печени, в зависимости от количества метастатических очагов в печени.....	126
4.4 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от проводимой лекарственной терапии аналогами соматостатина либо без них....	128
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	132
ВЫВОДЫ .....	146
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	150

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) часто метастазируют в печени, и встречаются примерно у 46–93% больных нейроэндокринными опухолями [1, 2]. НЭО является причиной около 10% всех метастазов в данный орган [3, 4, 5, 6]. Рядом клинико-эпидемиологических исследований установлено, что наиболее частыми источниками метастазирования в данный орган являются нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы – 85,7%, толстой кишки – 80%, желудка – 78,9%, тонкой кишки – 61,5% [7]. При постановке первичного диагноза нейроэндокринных опухолей у большинства пациентов обнаруживаются метастазы в печень, значительно ухудшающие прогноз заболевания [8, 9].

Лечение больных метастатическим поражением печени остается трудной задачей. Оно включает хирургические и/или аблативные (резекция, локальная деструкция, их сочетание, пересадка печени), рентгенэндоваскулярные методы (артериальная эмболизация, химио- и радиоэмболизация) и системное лечение (химио-, био-, таргетная терапия, пептид-рецепторная радионуклидная терапия). Выбор тактики лечения определяют разные факторы: анатомическая локализация и соотношение с соседними органами, размер и число метастатических очагов; выраженность клинических проявлений, обусловленных секреторной активностью опухоли; степень злокачественности (критерий Grade). К менее значимым факторам можно отнести возраст, сопутствующую патологию, локализацию первичной опухоли, состояние паренхимы печени в целом, наличие цирроза, вирусного гепатита В, С и др.

Несмотря на большое количество научных исследований и публикаций по данной проблеме, оптимальные сроки лечения остаются неясными [10]. Не всегда обоснования соотносятся со стратегий лечения.

Наиболее эффективным методом лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень является хирургический. Резекция печени обеспечивает наилучшие отдаленные результаты по сравнению с любым иным

способом воздействия, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями [11]. Sarmiento с соавт. сравнил свои результаты с историческими данными у неоперированных пациентов и показал, что медиана продолжительности жизни увеличилась с 24 до 48 месяцев [12]. Он пришел к выводу, что хирургическое вмешательство значительно улучшает выживаемость больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень, с приемлемой частотой осложнений и летальности.

К сожалению, полное удаление метастазов возможно лишь у 20–30% больных ввиду распространенности поражения [13]. При формировании показаний к резекции печени по поводу метастазов НЭО важным вопросом является допустимость циторедуктивных операций. Большинство исследователей полагают, что паллиативную операцию следует проводить, только если возможно удаление не менее 90% опухолевой массы, однако имеются сообщения о том, что и резекция меньшего объема улучшает отдаленные результаты [14, 15]. Данные разных исследований свидетельствуют, что хирургическое лечение метастазов НЭО в печени позволяет добиваться пятилетней выживаемости среди 22–84% больных [16, 17].

Сравнительно новым хирургическим подходом является локальная абляция опухоли путем термической коагуляции с помощью таких методов, как радиочастотная абляция (РЧА) и лазерная индуцированная термотерапия, что объясняется ее простотой, доступностью и безопасностью. Суть метода заключается в термической деструкции опухолевых очагов под действием переменного тока высокой частоты путем введения в опухоль одного или нескольких игольчатых электродов. РЧА может использоваться как в качестве самостоятельного метода, так и в комбинации с резекцией печени при нерезектабельных метастазах или противопоказаниях к хирургическому лечению, так и в дополнение к открытой операции. РЧА позволяет уменьшить объем резецируемой паренхимы и тем самым снизить риск пострезекционной печеночной недостаточности и оставляет возможность повторных вмешательств на органе. При метастазах НЭО РЧА проводят преимущественно с паллиативной



целью при функционирующих опухолях [11]. Общая частота осложнений после РЧА не превышает 5–10%, летальность составляет менее 0,5% [18].

В последние годы значительное развитие получили рентгенэндоваскулярные методики. Они включают селективную эмболизацию печеночных артерий, артериальную химиоэмболизацию, при которой используются химиотерапевтические средства, и радиоэмболизацию, предполагающую использование микросфер с радиоизотопами. Химиоэмболизация включает два механизма противоопухолевого воздействия: ишемическое повреждение и непосредственный цитотоксический эффект химиопрепаратов, концентрация которых при внутриартериальном введении в 20 раз превышает таковую при системной терапии [19]. Лечение позволяет купировать гормональные синдромы и улучшить выживаемость пациентов. Как правило, внутриартериальная терапия должна быть зарезервирована для пациентов, которым не показано хирургическое лечение.

Несмотря на существующие диагностические и лечебные возможности, среди клиницистов в настоящее время отсутствуют единые подходы в диагностике, лечении и последующей реабилитации больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень, что негативно сказывается на результатах лечения и качестве жизни пациентов.

В связи с этим проблема выбора рациональной тактики лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень представляется крайне актуальной.

### **Цель исследования**

улучшение результатов комбинированного лечения (хирургического и рентгенэндоваскулярного) больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень.

### **Задачи исследования**

1) Изучить непосредственные результаты хирургического лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

- 2) Изучить непосредственные результаты рентгенэндоваскулярного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.
- 3) Изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.
- 4) Изучить отдаленные результаты рентгенэндоваскулярного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.
- 5) Оценить отдаленные результаты сочетания хирургического лечения с ТАХЭ у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.
- 6) Установить клинико-морфологические факторы прогноза больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.
- 7) Изучить факторы, влияющие на эффективность ТАХЭ при лечении больных с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.
- 8) Определить значение ТАХЭ в структуре комбинированного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

### **Научная новизна**

В работе впервые на большом клиническом материале (165 больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени) изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического и рентгенэндоваскулярного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени. Показано, что приоритетным методом является хирургическое удаление первичного очага с последующей резекцией печени, при этом необходимо стремиться к R0 операции, но также оправданы R1–R2 резекции. В случае радикального удаления метастазов в печени пациент подлежит дальнейшему наблюдению, при выявлении нового метастаза следует рассмотреть вопрос повторной резекции печени либо проведение трансартериальной химиоэмболизации. В случаях, когда показано проведение циторедуктивной операции, также целесообразно рассмотреть вопрос проведения трансартериальной химиоэмболизации. В случае нерезектабельных метастазов можно идти двумя путями, следует продолжить исследование для уточнения приоритетности трансартериальной химиоэмболизации и биотерапии у

этой категории больных.

Показано, что статистически значимыми прогностическими факторами при НЭО пищеварительной системы с метастазами в печени явились: степень злокачественности первичного очага; локализация первичного очага; удаление первичного очага; наличие/отсутствие периневральной и/или сосудистой инвазии; наличие/отсутствие метастазов в лимфатических узлах; распространенность первичной опухоли.

На результативность ТАХЭ оказывают влияние следующие факторы: степень злокачественности первичного очага; удаление первичного опухолевого очага; размеры и количество метастатических узлов в печени.

Оптимальными показаниями к ТАХЭ печени у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени являются: предшествовавшая резекция печени в объеме R2, быстрое прогрессирование метастазов в печени при первичном лечении или после удаления первичного очага и наличие карциноидного синдрома. Применение ТАХЭ образований в печени у больных с индексом пролиферативной активности первичной опухоли  $>20\%$  не привело к улучшению результатов лечения. Однако результаты статистически не достоверны ввиду малого количества наблюдений. Необходимы дополнительные исследования.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Исследование имеет важное практическое значение. На основании литературных и собственных данных предложенное исследование позволит разработать рекомендации по наиболее рациональному комбинированному лечению больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени. Составлен алгоритм лечения больных указанной группы, который может быть применен в лечебных учреждениях хирургического и онкологического профиля.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В представленной работе проведен анализ результатов лечения 165 пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, которым

проводилось лечение в хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1994 по 2017 г.

Произведен анализ факторов, влияющих как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения пациентов НЭО пищеварительной системы:

1. Клинико-морфологических: пол, возраст, клиническое проявление, локализация и распространенность первичного очага, периневральная и сосудистая инвазия, метастазы в лимфатических узлах стадия заболевания, характеристики метастатического поражения печени (время проявления, объем, количество и размер), внепеченочные метастазов.

2. Лечебных: характер и объем перенесенного хирургического вмешательства, характер и объем перенесенного рентгенэндоваскулярного вмешательства.

Математический анализ полученных результатов проводился с использованием статистических программ SPSS 10.0 for Windows и Microsoft® Office Access 2010. Рассчитывалось среднее значение показателей, стандартная ошибка среднего, медиана. Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах определялась по тесту Краскела – Уоллиса (различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ). Анализ актуриальной выживаемости, построение кривых выживаемости проводились методом Каплан – Майера. Достоверность различий в выживаемости оценивалась с помощью критерия Wilcoxon и log-rank теста. Значимость различий при использовании двух методов считалась достоверной при допустимой вероятности ошибки 0,05.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота осложнений после резекция печени составила 39% (37 из 96 больных). Случаев послеоперационной летальности не было.

2. У 60 из 65 перенесших ТАХЭ больных (93%) отмечен постэмболизационный синдром, купированный в короткие сроки, во всех случаях консервативно. Тяжелые осложнения отмечены в 7 случаях (11%). Летальность 1,5%.

3. 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после хирургического лечения составила 87% (медиана 165 мес.) и 18% (медиана 23 мес.). Общая 5-летняя выживаемость с радикальной резекцией печени R0 составила  $90\pm 4\%$  против  $76\pm 6\%$  при хирургическом лечении печени не выполнялось ( $p=0,0036$ ). Общая 5-летняя выживаемость больных G1 и G2, перенесших резекцию печени в объеме R0 после удаления первичного очага и не оперированных, составила:  $98\pm 2\%$ ,  $89\pm 6\%$  соответственно ( $p=0,008$ ), 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила:  $25\pm 7\%$ ,  $4\pm 4\%$  соответственно ( $p=0,004$ ).
4. 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после ТАХЭ составила 63% и 11% соответственно. Общая 5-летняя выживаемость больных G1 и G2 с проведением ТАХЭ и без нее составила  $97\pm 3\%$  и  $83\pm 12\%$  соответственно ( $p=0,022$ ).
5. У больных, перенесших комбинированное лечение в виде резекции печени и ТАХЭ, общая 5-летняя выживаемость от момента впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли составила 93%.
6. Статистически значимыми прогностическими факторами при НЭО пищеварительной системы с метастазами в печени явились: степень злокачественности первичного очага ( $p=0,0036$ ); локализация первичного очага (статистически значимая разница в 5-летней ОВ между пациентами с НЭО поджелудочной железы и пациентами с НЭО тонкой кишки ( $p=0,049$ ) и между пациентами с НЭО тонкой кишки и пациентами с НЭО толстой кишки ( $p=0,038$ )); удаление первичного очага ( $p=0,0001$ ); наличие/отсутствие периневральной и/или сосудистой инвазии ( $p=0,00001$ ); наличие/отсутствие метастазов в лимфатических узлах ( $p=0,049$ ); распространенность первичной опухоли ( $p=0,00058$ ).
7. На эффективность ТАХЭ оказывают влияние следующие факторы: степень злокачественности первичного очага ( $p=0,001$ ); удаление первичного опухолевого очага ( $p=0,05$ ); размеры метастатических узлов в печени (ОВ  $p=0,042$  и ВБП  $p=0,047$ ); количество метастатических узлов в печени (ОВ  $p=0,026$  и ВБП  $p=0,008$ ).

8. Оптимальными показаниями к ТАХЭ печени у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени являются: предшествовавшая резекция печени в объеме R1–R2, быстрое прогрессирование метастазов в печени и наличие карциноидного синдрома. Применение ТАХЭ образований в печени у больных с индексом пролиферативной активности первичной опухоли  $>20\%$  не привело к улучшению результатов лечения. Однако результаты статистически недостоверны ввиду малого количества наблюдений. Необходимы дополнительные исследования.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Проделана большая работа по ретроспективному анализу обследования и лечения 165 пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени. Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного ретроспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленной цели и задачам исследования.

Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Результаты исследований используются в работе отделения хирургии опухолей печени и поджелудочной железы торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии им академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории интервенционной радиологии отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, а также в учебном процессе на базе кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой крайне гетерогенную группу эпителиальных новообразований. Источником их происхождения являются клетки диффузной нейроэндокринной системы, вследствие чего они способны производить биогенные амины и пептидные гормоны. Перечень биологически активных соединений и уровень активности секреторных клеток в опухолевой ткани может существенно варьировать, что обуславливает различия в клинической картине заболевания. Одним из наиболее частых органов-мишеней для метастазирования данного вида опухолей вне зависимости от локализации является печень. После постановки диагноза лечение нацелено на два направления: первое – подавление симптомов и улучшение качества жизни пациента; второе – увеличение продолжительности жизни. Среди разнообразных способов лечения хирургическое удаление опухоли – единственный метод, способный радикально избавиться от болезни, но его применение возможно далеко не во всех случаях. В связи с этим, в стратегии лечебных подходов нейроэндокринных опухолей с метастазами в печени на первый план выходит сочетание медикаментозных, хирургических и рентгенохирургических методов.

### 1.1 Эпидемиология НЭО и метастазов в печени

НЭО – это гетерогенная группа новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы (ДЭС). Большая часть таких клеток локализуется в пищеварительной системе (в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поджелудочной железе), дыхательных путях. Также они встречаются в предстательной железе, почках, яичниках, шейке матки и других органах. Частота встречаемости НЭО составляет 1–5 случая на 100 000 населения [20, 21]. Согласно американской базе данных SEER отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО с 1 случая на 100 000 населения в 1973 г. до 5 случаев на

100 000 в 2004 г., и эта тенденция сохраняется в среднем при росте заболеваемости от 3% до 10% в год [22]. В Российской Федерации статистические данные по заболеваемости НЭО отсутствуют, что затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностического алгоритма.

НЭО составляют до 20% всех новообразований брюшной полости и забрюшинного пространства, включая пищеварительную систему (ЖКТ, поджелудочную железу), и около 2% всех остальных злокачественных новообразований другого генеза. Наиболее частой их локализацией является ЖКТ (73,7%) и бронхолегочная система (25,1%). НЭО ЖКТ в основном локализуются в тонкой кишке (28,7%), червеобразном отростке (18,9%) и прямой кишке (12,6%). Общая 5-летняя выживаемость больных НЭО независимо от локализации составляет 67,2–82% [7].

Особенностью НЭО, несмотря на медленный рост первичной опухоли, является раннее метастазирование. Наиболее частым органом-мишенью для метастазов является печень, которая поражается примерно в 44–73% случаев [20]. Помимо стадии, наличие метастазов в печени является одним из важнейших предикторов выживаемости [23, 24, 25]. Они встречаются с вероятностью от 50% до 75% при карциноидах тонкого кишечника, от 5% до 70% при карциноидах переднекишечного типа, и около 14% при карциноидах заднекишечного типа [20, 26]. Частота метастатического поражения печени варьирует в зависимости от локализации первичной опухоли. Если у пациентов с НЭО поджелудочной железы и тонкой кишки метастазы в печени диагностируются соответственно с частотой от 28,3% до 77% и от 67% до 91%, то у пациентов с НЭО желудка, аппендикса или прямой кишки поражение печени наблюдается редко [27, 23].

5-летняя общая выживаемость пациентов с локализованными колоректальными НЭО составляет от 75% до 88%. При наличии метастазов в печени она снижается до 30% [20, 28, 29]. Синхронное метастатическое поражение печени НЭО встречается с частотой до 87%, метакхронное – около 10%. Резектабельные опухоли диагностируются примерно у 10–15% больных [26, 30]. В 2008 г. Rare с соавт., основываясь на классификации Европейского сообщества



по изучению НЭО (ENETS), при ретроспективном исследовании выявили, что 5-летняя общая выживаемость при G1, G2 и G3 составляет соответственно 95,7%, 73,4% и 27,7% [24]. У большинства пациентов с НЭО и метастазами в печени клинические симптомы, связанные с первичным очагом, неспецифичны. Зачастую опухоль у них выявляется при обследовании по поводу нарушения функций печени (желтуха, асцит и др.).

## 1.2 Классификация НЭО

В 1963 г. Williams E.D. [31] с соавторами впервые классифицировали НЭО по предполагаемому эмбриологическому происхождению, разделив их на переднекишечный тип (НЭО легких, тимуса, пищевода, желудка, проксимального отдела двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы). Особенностью этого типа опухолей является отсутствие секреторной активности или ее низкая степень, не сопровождающаяся развернутой картиной карциноидного синдрома. Среднекишечный тип – НЭО дистальной части двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, подвздошной кишки, слепой кишки и восходящей ободочной кишки. Они часто сопровождаются клиникой карциноидного синдрома. Заднекишечный тип – НЭО поперечной ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки и прямой кишки. Впоследствии стало очевидно, что карциноидные опухоли с клетками-предшественницами из разных сегментов эмбриональной кишки широко варьируют по характеру выделяемых биопродуктов, набору симптомов и иммуногистохимическому профилю. Хотя в данной классификации впервые подчеркиваются клинико-патологические отличия гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей, она не имела широкого признания в общепринятой практике диагностики, так как оказалась слишком неточной для идентификации различных новообразований этого типа.

В 1980 г. название «карциноид» было одобрено экспертами ВОЗ для описания всех гастроинтестинальных опухолей, как ранее считалось, доброкачественных опухолей, и в течение длительного времени этот термин использовался в клинической практике для обозначения данной нозологической

группы. В 2000 и 2004 гг. появились новые классификации НЭО ЖКТ, предложенные E. Solcia [E. Solcia, 2000] (таблица 1) и Heitz [Heitz, 2004], которые основывались на подходе, разделявшем нейроэндокринные опухоли по их биологическому поведению [32]. В указанные классификации впервые были введены термины «эндокринная опухоль» и «эндокринный рак» для стратификации старшего термина «карциноид» на разные группы с разными прогнозами: доброкачественная высокодифференцированная эндокринная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности, высокодифференцированный эндокринный рак с низкой степенью злокачественности, низкодифференцированный эндокринный рак с высокой степенью злокачественности. Данная классификация разработала критерии для практического использования, однако практическое применение было ограничено необходимостью встраивать информацию, относящуюся к стадированию, в систему определения степени злокачественности опухоли, основанную на оценке клеточной пролиферации [33].

**Таблица 1** – Классификация ВОЗ (2000)

Характеристика опухоли	Высокодифференцированная НЭО	Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома	Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома
Биологическое течение	Доброкачественное или неопределенной степени злокачественности	Низкая степень злокачественности	Высокая степень злокачественности
Метастазы	-	+	+
Ki-67 (%)	<2	>2	>30
Инфильтрация, сосудистая инвазия, некрозы	-	+	+
Размер опухоли (см)	<2	>2	Любой размер

В 2010 г. эксперты ВОЗ предложили новую классификацию, которая подразделяет опухоли по степени злокачественности, учитывая митотическую активность, а также положительную реакцию на Ki-67 (таблица 2). Эта система

была принята ВОЗ в качестве нового стандарта классификации [34], на основании которой клиницисты работали до настоящего времени.

**Таблица 2** – Классификации ВОЗ (2010)

Grade	Степень дифференцировки	Степень злокачественности	Митотический индекс (на 10 HPF)	Индекс Ki-67
G1	Высокая	Низкая	<2	≤2
G2	Умеренная	Промежуточная	2–20	3–20
G3	Низкая	Высокая	>20	>20

Смешанные адено-нейроэндокринные карциномы (MANEC)

В последние годы процедуры иммуноокрашивания для Ki-67 в целом были улучшены и стандартизированы благодаря широкому использованию автоматических окрашивающих машин. Однако между лабораториями могут сохраняться различия, поскольку в лабораториях могут отличаться способы обработки и фиксации тканей, включая использование различных реагентов и предварительных обработок. Таким образом, полученный индекс Ki-67 не всегда является точным. С целью повышения точности необходимо достигать полного окрашивания, однако это задача не всегда выполнима, что связано с техническими либо иными причинами. Кроме того, некоторые образцы не содержат достаточного количества клеточного материала для анализа, и достоверность этого анализа невысока. Третье обстоятельство, понижающее диагностическую точность индекса Ki-67, – это проблема выбора и доступности места забора материала в опухоли для последующего исследования. Более достоверным может быть мультифокальный забор материала.

В последние годы было показано, что индекс Ki-67 является наиболее значимым фактором в прогностической оценке НЭО пищеварительной системы, и старая классификация для определения степени злокачественности уже не является оптимальной. В настоящее время в мире опубликовано много исследований, посвященных определению пороговых значений Ki-67. LaRosa S. в 2011 г. предложил в качестве порогового значения уровень Ki-67, составляющий 3% при отличии G1 и G2 НЭО желудка [35]. Vanoli A. показал, что используя порог в 2,5% для различия опухолей G1 и G2, уровень Ki-67 может

рассматриваться в качестве предиктора метастазирования в лимфатические узлы [36].

Panzuto F. продемонстрировал, что оценка Ki-67 была статистически связана с прогрессированием опухоли и выживаемостью пациентов, но при многофакторном анализе наилучшее прогностическое значение Ki-67 при различии опухолей тонкой кишки G1 и G2 составляло 5% [37]. Sugimoto S. предложил значение порога G1 и G2 для Ki-67 на уровне 3%, поскольку в этом случае лучше прогнозировать распространение метастазов прямой кишки, чем при 2% [38].

В классификации ВОЗ 2018 года для обозначения всей группы НЭО предлагается термин «нейроэндокринные неоплазии» (НЭН), и была усовершенствована и дополнена классификация ВОЗ нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: изменение порога Ki-67 между G1 и G2, смешанные адено-нейроэндокринные карциномы (MANEC) стали смешанными нейроэндокринными-ненейроэндокринными неоплазиями (MiNEN); опухоли G3 поджелудочной железы были разделены на 2 новые подгруппы по степени дифференцировки: высокодифференцированные НЭО – G3 и низкодифференцированные НЭР – G3. В таблице 3 представлены основные категории НЭО поджелудочной железы с учетом дифференцировки и степени злокачественности в соответствии с критериями классификации ВОЗ(2018).

**Таблица 3** – Современная классификация нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы ВОЗ (2018)

Степень дифференцировки	Индекс Ki-67	Митотический индекс
Высокодифференцированные НЭН		
НЭО G1	<3	<2
НЭО G2	3–20	2–20
НЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированные НЭН		
НЭР G3 (мелко- и крупноклеточный тип)	>20	>20
Смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные неоплазии (MiNEN)		

В течение последних 20 лет маркировка и классификация Ki-67 стали важными факторами для прогностической оценки НЭО пищеварительной

системы. Предлагаемые пороги в настоящее время ENETS / WHO для разделения НЭО G1, G2 и G3 хорошо работают и используются вместе с типом опухоли, локализацией и стадией для стратификации пациентов в разных прогностических категориях. Однако в будущем можно ожидать, что пороги Ki-67 будут меняться в зависимости от типа опухоли, ее расположения и реакции на терапию.

### 1.3 Стадирование НЭО

Сегодня в мире для систематизации НЭН пищеварительной системы существуют следующие градации: гистологическая классификация ВОЗ (WHO, 2010), классификация по системе TNM (первичная опухоль, лимфотический метастаз, отдаленный метастаз) – Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) и Американского объединенного комитета по онкологии (American Joint Committee on Cancer, AJCC), Международного противоракового союза (Union for International Cancer control, UICC), которые используют общепринятые показатели и совпадают для большинства отделов пищеварительной системы. В настоящее время в России используется 7-е издание; в редакцию руководства по определению стадий злокачественных опухолей AJCC/UICC (2009 г.) НЭО включены впервые и для большинства локализаций содержат особые, специфичные только для них критерии (НЭО желудка, тонкой кишки, толстой кишки, аппендикса). В 2017 г. обновленная система TNM-стадирования панкреатических неоплазий представлена в классификации ВОЗ (2017 года), которая соответствует 8-й редакции руководства по определению стадий злокачественных опухолей AJCC/UICC и согласуется с классификацией TNM-ENETS.

TNM – классификация нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы, представлена в таблице 4. К дополнительным параметрам оценки прогноза относятся данные о наличии инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, нейроинвазии, участков некроза, мультицентричности поражения.

Таблица 4 – TNM-классификация НЭН ПЖ (ВОЗ, 2017)

<b>T – Первичная опухоль</b>	<b>N – Регионарные лимфатические узлы</b>	<b>M – Отдаленные метастазы</b>
<b>Tx</b> – Первичная опухоль не может быть оценена	<b>Nx</b> – Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены	<b>M0</b> – Нет отдаленных метастазов
<b>T0</b> – Первичная опухоль не определяется	<b>N0</b> – Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах	<b>M1</b> – Отдаленные метастазы
<b>T1</b> – Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером <2 см	<b>N1</b> – Метастазы в регионарных лимфатических узлах	<b>M1a</b> – Отдаленные метастазы в печени
<b>T2</b> – Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером 2–4 см		<b>M1b</b> – Экстрапеченочные метастазы
<b>T3</b> – Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером >4 см или распространяется на двенадцатиперстную кишку или желчный проток		<b>M1c</b> – Метастазы в печени и экстрапеченочные метастазы
<b>T4</b> – Опухоль распространяется на соседние органы (желудок, селезенку, толстую кишку, надпочечник) или стенки крупных сосудов (чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию)		

#### 1.4 Роль хирургического метода в лечении больных с метастазами НЭО в печени

В течение последнего двадцатилетия в мировой литературе было опубликовано много сообщений по поводу хирургического лечения больных с метастазами НЭО в печени, что характеризует повышенный интерес к данной проблеме. Также это свидетельствует о постепенном признании агрессивного хирургического подхода и связанных с ним преимуществ в лечении метастазов НЭО [16, 39]. Около 30 лет назад в клинике Mayo при ретроспективном изучении

пациентов с НЭО, получавших лечение в период между 1970 и 1989 гг., менее 10% больных подверглись циторедуктивной резекции печени по поводу метастазов (n=37) [14]. В 1986 г. Galland и Blumgart выявили только двух кандидатов на резекцию из 30 больных с метастазами НЭО в печени [40]. В более позднее исследование клиники Mayo были включены уже 170 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение метастазов НЭО в печени с 1977 по 1998 гг. [12]. В недавнем мультицентровом исследовании с участием девяти лечебных учреждений был проведен сравнительный анализ эффективности хирургического лечения и внутриартериальной химиоэмболизации более чем у 300 пациентов [41].

Из-за относительно низкой заболеваемости, биологической гетерогенности НЭО сложно провести проспективные рандомизированные исследования. Крупные ретроспективные исследования показали хорошие результаты хирургического лечения, включая удаление первичной опухоли и метастазов. Хирургический подход в лечении метастазов НЭО в печени признается многими авторами как имеющий приоритетное значение по сравнению с другими локальными или системными лечебными методиками. Søreide с соавт. сравнили отдаленные результаты хирургического и консервативного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени и выявили явное преимущество оперативных вмешательств: медиана общей выживаемости составила 216 месяцев. При консервативном лечении – только 48 месяцев [42]. Тем не менее относительно длительная выживаемость неоперированных пациентов обычно обусловлена индолетным, неагрессивным течением заболевания.

Существуют две основные стратегии хирургического лечения НЭО: радикальные вмешательства и циторедуктивные операции, купирующие локальную и системную симптоматику. Выполнение радикальных резекций печени возможно только у 10–25% пациентов. У значительного числа пациентов остается резидуальная опухоль, которая обуславливает прогрессирование заболевания в будущем. Недавние исследования показали, что причиной высокой

частоты рецидивов в печени является близкая к 50% гиподиагностика распространенности опухолевого процесса. Mayo с соавт. сообщили, что частота R0-резекций составляет всего 53,7%, частота R1-резекций – около 33% [43]. Saxena с соавт. провели систематический обзор 29 исследований, проведенных между 1990 и 2009 гг. и выявили, что средняя частота R0-резекций печени по поводу метастазов НЭО у 1469 пациентов составляет 63%, медиана общей безрецидивной выживаемости составила всего 21 мес., а безрецидивная 5-летняя и 10-летняя выживаемость составила соответственно 29% и 1% [44].

Основная цель циторедуктивных операций – контроль системной и местной симптоматики. Недавнее исследование автора продемонстрировало уменьшение симптоматики у 95% пациентов после циторедуктивных вмешательств. Это объясняется тем, что удаление более 90% опухолевого объема позволяет добиться значительного клинического улучшения, не достигаемого другими нехирургическими подходами [45].

Хирургический подход применим к пациентам с высокодифференцированной опухолью (NETG1/G2), единичными метастазами или при возможности их полного одномоментного удаления [5]. Пациентам с низкодифференцированными НЭО (NET G3) также проводят радикальные операции или циторедуктивные операции, однако влияние хирургических вмешательств на общую выживаемость требует дальнейшего изучения.

#### **1.4.1 Роль радикальных резекций печени в лечении больных с метастазами НЭО в печени**

Радикальное оперативное вмешательство – единственный на сегодняшний день способ полной элиминации первичных и метастатических НЭО. Операция позволяет добиться как устранения симптомов, так и улучшения выживаемости. Согласно классическим представлениям, радикальная операция определяется как полное удаление опухолевой тканей с микроскопически свободным от опухоли краем резекции. Радикальные резекции печени уже получили мировое признание у пациентов с метастазами колоректального рака [12, 46, 47]. Совершенствование



анестезиолого-реанимационной помощи и хирургической техники, которое привело к повышению безопасности обширных резекций печени и снижению послеоперационной летальности примерно до 2–5% в большинстве клинических серий, стимулирует интерес к радикальным вмешательствам на данном органе.

В настоящее время наиболее распространенной тактикой является одномоментное удаление первичной опухоли и метастазов. При невозможности одномоментного удаления всех очагов хорошие результаты демонстрирует сочетание резекции с радиочастотной абляцией. При множественных опухолевых очагах больших размеров и в случае если состояние пациента не позволяет проведение расширенной операции, возможны двухэтапные операции. Вопрос об очередности удаления первичного очага и метастазов требует индивидуального рассмотрения. В ряде ситуаций первым этапом необходимо удалять метастазы. DeJong с соавт. [10] в результате проведенных исследований пришли к выводу, что если первым этапом выполнить панкреатодуоденальную резекцию, а затем резецировать печень, то частота возникновения абсцессов печени отчетливо возрастает. Поэтому рекомендуется сначала выполнить резекцию печени, а вторым этапом – панкреатодуоденальную резекцию.

У пациентов с неудаленными метастазами НЭО в печени 5-летняя выживаемость составляет примерно 20–40% [10, 48]. Поэтому во многих исследованиях изучается агрессивная хирургическая тактика с целью повышения выживаемости [5, 10, 12, 16, 17, 25, 42, 47, 48, 50–66, 68–71], 5-летняя выживаемость составляет примерно 41–86% после хирургического лечения. По причине индолентного течения НЭО радикальные хирургические вмешательства обуславливают хорошую общую выживаемость.

Sarmiento с соавт. в серии из 170 пациентов с метастазами НЭО в печени достигли радикального характера вмешательства в 44% случаев. Основной локализацией метастазов, которые не получилось удалить полностью, была печень (96%). Частота послеоперационных осложнений составила 14%, послеоперационная летальность – 1,2%. Отмечена значительная разница в частоте прогрессирования у больных с полным и неполным удалением метастазов (76%

против 91% в течение 5 лет.  $P=0,0004$ ). Общая 5-летняя выживаемость составила 61%, 10-летняя выживаемость составила 35%. У 104 из 108 пациентов удалось устранить ярко выраженные симптомы [12].

Мауо с соавт. провели крупнейшее мультицентровое ретроспективное исследование результатов хирургического лечения больных метастазами НЭО в печени. В данное исследование было включено 339 пациентов, большинству из которых были выполнены резекции печени, 19,5% – резекции печени в сочетании с абляцией, 2,9% – только абляция. Радикальный характер вмешательств достигнут у 53,7% пациентов. Были выявлены отрицательные прогностические факторы при нефункционирующих НЭО: синхронный характер метастазов в печени и наличие внепеченочных метастазов. Наибольшая выгода от хирургического лечения достигнута при функционирующих НЭО, которым были выполнены R0/R1 резекции [43]. Нерешенной проблемой остается высокая частота рецидивов после резекций печени по поводу метастазов. Мауо с соавт. выявили, что у 94% пациентов в течение 5 лет после проведенной операции были отмечены повторные метастазы в печени [43]. Высокая частота рецидивов объясняется биологическими особенностями НЭО, что представляет теоретическую основу для совершенствования оперативных вмешательств и комбинирования их с другими методами лечения с целью профилактики рецидивов.

В проведенном Kleine с соавт. ретроспективном исследовании показано, что частота ОВ у пациентов с удаленными метастазами НЭО поджелудочной железы в печени значительно выше ( $HR=9,24$ ,  $p=0,049$ ), чем у пациентов, которым удаление метастазов не было выполнено. Интересно, что выживаемость в первой группе пациентов сопоставима с выживаемостью пациентов без метастазов в печени [72].

Важно подчеркнуть, что агрессивный хирургический подход затрудняется тем, что примерно в 90% случаев метастазы поражают обе доле печени, что не позволяет выполнить гемигепатэктомию [73]. Даже в тех случаях, когда радикальное удаление метастазов удастся выполнить, основной проблемой остаются ранние рецидивы заболевания. При НЭО они отмечаются значительно

чаще, чем при других распространенных поражениях печени, таких как колоректальные метастазы [74, 75]. Неблагоприятные предоперационные прогностические факторы включают низкую дифференцировку опухоли, наличие множественных и/или билобарных метастазов в печени, а также поражение более 75% паренхимы печени [10, 51, 76].

#### **1.4.2 Роль циторедуктивных резекций печени в лечении больных с метастазами НЭО в печени**

При невозможности полного удаления опухоли проводятся циторедуктивные операции: удаление 90% опухолевой ткани позволяет значительно продлить срок жизни пациентам с нефункционирующими НЭО [8, 77]. Такое частичное удаление опухоли способствует уменьшению или купированию симптоматики и повышает эффект нехирургических методов лечения [78].

Отличительной особенностью НЭО, помимо высокой частоты метастазирования в печень, является гормональная активность, приводящая к неконтролируемым эндокринным расстройствам. Этот факт хотя и затрудняет лечение, но служит одним из доводов в пользу циторедуктивных вмешательств.

Даже в тех случаях, когда радикальные операции невозможны из-за наличия внепеченочных проявлений заболевания или обширного внутripеченочного распространения, в арсенале лечебных методик остается циторедуктивное хирургическое вмешательство. Задачи циторедуктивных вмешательств заключаются в замедлении роста опухоли, облегчении симптомов, в том числе обусловленных гормональной гиперсекрецией, увеличении выживаемости и, наконец, достижении хорошего качества жизни в долгосрочной перспективе [79].

Согласно рекомендациям исследовательской группы клиники Mayo, циторедуктивная резекция оправдана в случае удаления не менее 90% объема метастазов НЭО в печени при условии ограниченного внепеченочного распространения [54]. Такие же рекомендации были даны консенсусом Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей [80]. Frilling с

соавт. выдвинули предположение о том, что циторедуктивные резекции печени оправданы при отсутствии нерезектабельных внепеченочных проявлениях заболевания и при поражении не более 70% паренхимы [68].

При массивном опухолевом поражении печени основной задачей циторедуктивной операции является контроль симптоматики, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости по возможности. Поскольку резекции печени сопряжены с риском осложнений и летальных исходов, при планировании оперативных вмешательств необходима тщательная оценка соотношения риска и выгоды. В ряде случаев циторедуктивная операция увеличивает выживаемость, что делает ее еще более оправданной.

Обоснованием для применения циторедуктивных операций являются биологические особенности НЭО, такие как многолетнее индолентное (неагрессивное) течение. Большинство НЭО характеризуются медленным ростом, особенно локализованные в желудочно-кишечном тракте, которые чаще всего метастазируют в печень и региональные лимфатические узлы. В большинстве случаев наблюдается изолированное поражение печени. Объем опухоли при этом коррелирует с выраженностью гормональных симптомов. Метастазы в печени умеренно чувствительны к лекарственному лечению и химиоэмболизации. Важно отметить, что часто выполняется удаление первичной опухоли при наличии множественных нерезектабельных метастазов [81]. Общая выживаемость без лечения при метастазах НЭО ЖКТ в печени лучше, чем выживаемость при аналогичном поражении при других злокачественных новообразованиях и составляет 30–40% в течение 5 лет. Пациенты с метастатическими НЭО желудочно-кишечного тракта имеют более высокую выживаемость по сравнению с пациентами с метастатическими аденокарциномами желудочно-кишечного тракта [82, 83].

Сторонники агрессивных подходов, включающих обширные циторедуктивные резекции печени, ссылаются на многочисленные ретроспективные исследования, свидетельствующие о купировании симптомов и улучшении выживаемости [5, 14, 48, 59,84]. Однако проспективные исследования

отсутствуют. Помимо этого, агрессивные подходы не являются стандартизированными, и большинство публикаций состоит из гетерогенных когорт пациентов, что затрудняет анализ и интерпретацию полученных данных.

Местнораспространенные нерезектабельные формы НЭО характеризуются длительной выживаемостью. Медиана выживаемости таких больных составляет 5 и более лет после постановки диагноза. Медиана выживаемости больных с нерезектабельными метастазами в печени составляет от 3 до 4 лет. 5-летняя выживаемость таких пациентов 30–40% [82, 83].

Пациенты могут длительное время страдать от эндокринных расстройств, обусловленных гормонально активными метастазами. При этом тяжесть гормональных нарушений коррелирует с объемом опухоли [79]. Несмотря на отсутствие единого подхода к оценке их выраженности и эффекта лечения, в мировой литературе утверждается, что удаление метастазов НЭО в печени может приводить к полному устранению симптоматики. У тщательно отобранной группы пациентов частичное или полное купирование гормональной симптоматики может быть достигнуто более чем у 90% пациентов после циторедуктивной резекции печени при низкой частоте осложнений и летальности [5, 19, 59]. В одном исследовании [19] было продемонстрировано снижение экскреции с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты (метаболита серотонина) после операции, что коррелировало с уменьшением симптоматики (приливов и диареи). Таким образом, хирургическое вмешательство с целью облегчения симптомов вполне оправдано.

### **1.5 Роль рентгенэндоваскулярного метода в лечении больных с метастазами НЭО в печени**

Хирургический метод остается лучшей лечебной опцией при метастазах НЭО в печени, позволяющей увеличить общую 5-летнюю выживаемость до 60–80%. Однако операбельными являются только около 10% пациентов [41, 43, 85]. Следует заметить, что даже после радикальных операций, включая РЧА, у 94% пациентов отмечается повторное развитие печеночных метастазов в течение

последующих 5 лет [43]. Учитывая эти данные, возможность выполнения истинно радикальных хирургических вмешательств является спорной. Системная химиотерапия имеет ограниченную эффективность при метастазах в печени высоко- и умереннодифференцированных НЭО. Для контроля симптомов и роста опухоли используются разные варианты локальной терапии [86]. Трансартериальная эмболизация является высокоэффективной методикой локального воздействия на метастазы НЭО в печени, особенно при их низком злокачественном потенциале, наличии гормональной симптоматики или прогрессировании на фоне длительной терапии пролонгированными аналогами соматостатина. Особенностью таких опухолевых узлов является богатая васкуляризация с преобладанием артериального кровоснабжения, тогда как интактная паренхима печени кровоснабжается в основном за счет портального венозного притока. Поэтому трансартериальное введение препарата, с одной стороны, позволяет достичь его терапевтической концентрации в опухоли, а с другой, предотвращает печеночную и системную токсичность. Вариантами внутриартериальной терапии являются трансартериальная эмболизация (ТАЭ), трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и радиоэмболизация (иттрий-90 [Y-90]). Эти малоинвазивные методики демонстрируют эффективность как в контроле роста опухолей, так и в купировании симптомов. Но на сегодняшний день нет четких критериев выбора оптимального варианта внутриартериальной терапии [18, 87, 88, 89, 90, 91]. Существующие классификации НЭО уже не полностью подходят для выбора тактики лечения [88, 90, 93, 94, 95, 96]. Не изучено прогностическое значение локализации первичного очага, демографических факторов, типа интервенционного вмешательства и одновременной системной терапии аналогами соматостатина [97, 98], цитотоксической химиотерапии [99, 100]. Четкие рекомендации по применению внутриартериальной терапии на сегодняшний день отсутствуют [101].

В многоцентровом ретроспективном исследовании Chen J.X. с соавт., включающем 202 пациентов, которым была проведена внутриартериальная терапия, было показано, что низкая степень дифференцировки и поражение более

50% объема паренхимы печени были значимыми отрицательными факторами прогноза в отношении как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования. Также было выявлено, что при низкодифференцированных опухолях и поражении более 50% объема паренхимы печени как ТАЭ, так и ТАХЭ ухудшают общую выживаемость. Не было выявлено достоверных различий в выживаемости без прогрессирования при сравнении эффективности разных методик внутриартериальной терапии [48].

Разные методики внутриартериальной терапии продемонстрировали сходные профили безопасности и характеризовались низкой частотой осложнений [102, 103], поэтому необходимы проспективные рандомизированные контролируемые исследования для выяснения оптимального алгоритма внутриартериальной терапии.

### **1.5.1 Роль трансартериальной эмболизации в лечении больных с метастазами НЭО в печени**

Селективная эмболизация артерий, кровоснабжающих опухоль, вызывает ишемический некроз. Окружающая паренхима печени страдает минимально, поскольку кровоснабжается в основном за счет портального притока крови. За ишемическим некрозом следует абсорбция продуктов распада опухоли в системный кровоток и развитие эндотоксикоза, клиническим проявлением которого является постэмболизационный синдром (боль, лихорадка, тошнота и рвота).

Использование ТАЭ для лечения метастазов в печени НЭО является специфичным для учреждения, так как нет доказательств, определяющих выбор пациента или сроки лечения. Однако он является вариантом лечения, признанным Национальной Всеобщей онкологической сетью (NCCN) [104]. Противопоказания к ТАЭ включают: >75% замещение паренхимы печени опухолью, преобладающей внепеченочной опухолевой нагрузкой, асимптоматическая инертная опухоль и дисфункция печени.

В ретроспективном исследовании с использованием малых частиц с

поливиниловым спиртом сообщалось о симптоматических и морфологических ответах на эмболизацию для лечения рефрактерных неоперабельных метастазов НЭО в печени. 89% пациентов, лечившихся по поводу гормональных симптомов, ответили на эмболизацию, и все пациенты, получавшие лечение, ответили кумулятивной 5-летней выживаемостью 54%. Послеэмболизационный синдром выявляется у большинства пациентов, и у 11% сопровождается осложнениями. Авторы пришли к выводу, что ТАЕ представляет собой простое и эффективное лечение симптоматических метастазов в печень НЭО [105].

### **1.5.2 Роль трансартериальной химиоэмболизации в лечении больных с метастазами НЭО в печени**

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) широко применяется у пациентов с нерезектабельными метастазами НЭО в печени. Было показано, что данное вмешательство обеспечивает уменьшение гормональных симптомов, длительную стабилизацию по клинико-рентгенологическим данным и улучшение общей выживаемости [87, 106, 107, 108]. Однако в настоящее время данные о применении ТАХЭ у пациентов с обширным опухолевым поражением печени ограничены. Ряд исследований показывает низкую эффективность ТАХЭ вследствие высокого уровня осложнений [48, 109, 110]. Имеются и противоположные данные, свидетельствующие о безопасности ТАХЭ и ее эффективности [87, 111]. Touzios с соавт. на основании полученных результатов рекомендуют агрессивный мультимодальный подход, включая хирургический метод, абляционные методики и ТАХЭ. Однако эти исследователи не выявляли пользы у пациентов с массивным поражением печени ( $>50\%$ ). Напротив, Kamat с соавт. продемонстрировали пользу ТАХЭ, заключающуюся в ослаблении симптомов и стабилизации (по рентгенологическим данным) у пациентов с массивным поражением печени ( $>75\%$ ) [11, 111].

ТАХЭ – это методика, которая сочетает внутриартериальную доставку химиопрепарата с эмболизацией сосудов, питающих опухоль. Преимущества



данной комбинации заключаются в лучшем фармакокинетическом профиле химиопрепарата (достигается высокая его концентрация внутри опухоли), что сочетается с ишемией опухоли.

При проведении ТАХЭ через микрокатетер в артерии, питающие опухоль, вводится цитостатик (доксорубин, оксалиплатин, др.) в смеси с жировой эмульсией (липидол или этидол) (сТАСЕ) или микросферы (DEB-TASE), содержащие цитостатик. На сегодняшний день не выработаны четкие показания для проведения ТАХЭ. Противопоказания для ТАХЭ те же, что и для ТАЭ. ТАХЭ признается вариантом лечения пациентов с метастазами в печень НЭО в NCCN [104].

Многочисленные ретроспективные обзоры подробно показывают эффективность добавления химиопрепарата к эмболизирующему агенту. Ruutiainen с соавт. продемонстрировали преимущества ТАХЭ над ТАЭ, заключающиеся в улучшении контроля симптомов и улучшении общей и беспрогрессивной выживаемости. Однако результаты данного исследования не были статистически достоверны. Примечательно, что профиль безопасности двух методов был сопоставим. Добавление регионарной химиотерапии не приводило к более высокой токсичности по сравнению с ТАЭ [90]. В последующем большом многоцентровом ретроспективном исследовании проводилось сравнение ТАХЭ и ТАЭ. Предполагалось, что ТАХЭ продемонстрирует лучший контроль симптомов и повышение общей выживаемости, чем ТАЭ без повышенной токсичности. Тем не менее статистически значимой разницы выявлено не было [91]. Добавление регионарной химиотерапии к трансартериальной эмболизации не дает преимуществ в отношении контроля симптомов или выживаемости. Вместе с тем, оно не повышает токсичность.

DEB-TAXЭ является альтернативной методикой химиоэмболизации. Данные о его использовании у пациентов с метастазами НЭО в печени весьма ограничены. Проспективное исследование, проведенное De Baere с соавт., показало, что после проведения DEB-TAXЭ по поводу низкодифференцированных метастазов НЭО в печени у 80% пациентов

отмечается регрессия заболевания через 3 месяца по рентгенологическим данным. Медиана выживаемости составила 15 месяцев, контроль симптомов достигнут у 81% пациентов [112]. Эти данные свидетельствуют о большей эффективности DEB-TAXЭ в сравнении с ТАЭ И TAXЭ. Однако при этом чаще развивается механическая желтуха. Guin с соавт. обнаружили, что DEB-TACE и метастазы НЭО в печени являются независимыми факторами риска развития инфаркта печени и биломы [113]. Кроме того, исследование II фазы было прервано в связи с тем, что у 54% пациентов после DEB-TACE возникла билкома [114]. Повышенный риск гепатобилиарных осложнений может быть обусловлен высокими концентрациями химиопрепарата, которые достигаются благодаря DEB-TACE, а также тем, что данное вмешательство проводится только при отсутствии цирроза печени. Известно, что при циррозе печени развивается гипертрофия перибиллярного нервного сплетения, способствующая защите от ишемических и химических повреждений [113].

### **1.6 Медикаментозное лечение больных с метастазами НЭО в печени**

В лечении метастазов НЭО в печени применяют также медикаментозную терапию. Важной особенностью является то, что при назначении лечебного курса кроме основных критериев следует учитывать также первичную локализацию опухоли (переднекишечная, среднекишечная, заднекишечная).

Изначально аналоги соматостатина пролонгированного действия, такие как октреотид и ланреотид, применялись для облегчения таких симптомов, как перемежающаяся лихорадка или диарея. Однако в последнее время появляется все больше доказательств того, что эти препараты также способны останавливать рост опухоли и стабилизировать ее состояние [16]. Существует пять типов рецепторов соматостатина. Октреотид и ланреотид имеют самое высокое сходство с соматостатином SST2 и SST5. С соматостатином SST3 сходство несколько ниже. В таблице 5 представлены общие данные по распределению рецепторов соматостатина по клеточной поверхности при нейроэндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы [17, 18]. В 2009 г. опубликованы

результаты исследования PROMID (плацебо контролируемое, мультицентровое, проспективное, рандомизированное исследование противоопухолевой эффективности октреотида у пациентов с метастазами НЭО средних отделов ЖКТ). Показано, что средний срок выживаемости пациентов, принимавших активное вещество и плацебо, составил 14,3 и 6,0 месяцев соответственно [19]. Недостатком аналогов соматостатина является быстрая лекарственная устойчивость, а также у части пациентов вообще не было реакции на препарат. В настоящее время разрабатываются новые препараты с более широким спектром действия, например SOM230 или пасиреотид, который имеет более высокое сходство с самостатином SST1, SST2, SST3 и SST5, при этом сходство с соматостатином SST1 и SST5 превышает показатели октреотида и ланреотида в 30–40 раз [20].

**Таблица 5** – Встречаемость SSTR подтипов при разных типах нейроэндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы

Тип НЭО	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Инсулинома	33	100	33	100	67
Гастроиннома	33	50	17	83	50
Глюкагонома	67	100	67	67	67
Випома	100	100	100	100	100
Нефункционалирующие НЭО	80	100	40	100	60

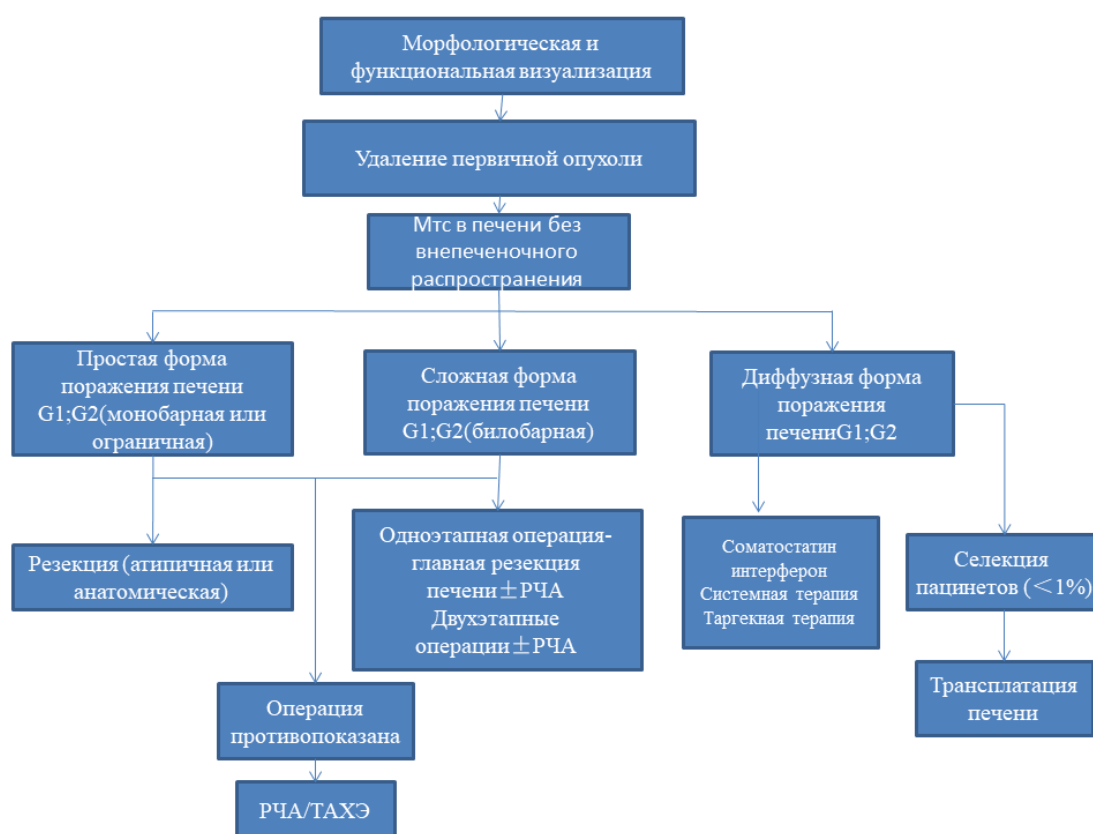
В последнее время лечение НЭО таргетными препаратами привлекло к себе особое внимание. Основными препаратами, используемыми в лечении, являются: ингибитор фактора роста сосудистого эпителия (vascular epithelial grow factor, VEGF) (включая многоцелевой ингибитор тирозинкиназы), ингибитор рецепторов рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR). Метод иммуногистохимии показал, что на поверхности клетки равномерно распределены рецепторы VEGF. В 2007 г. Zhang J. с соавторами [21] доказали, что численное значение рецепторов фактора роста сосудистого эпителия НЭО коррелирует с размером опухоли и склонностью к метастазированию. Препаратами, выступающими в роли ингибитора VEGF, являются моноклональное антитело бевацизумаб и ингибитор тирозинкиназы сунитиниб. Клинически доказано, что последний останавливает рост опухоли и улучшает

прогноз. Kulke M.H. с соавторами [22], изучив действие 2-метоксиэстрадиола в сочетании с бивацизумабом на 31 пациенте с НЭО, показали, что в 68% случаев произошло уменьшение опухолевой ткани, медиана выживаемости составила 11,3 месяца. В 2011 г. в «Медицинском журнале Новой Англии» опубликованы результаты третьего этапа клинических испытаний сунитиниба: в группе пациентов с прогрессирующей нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы, ежедневно получавших 37,5 мг препарата перорально, медиана выживаемости составила 11,4 месяца, а в группе, получавшей плацебо, она была на уровне 5,5 месяцев (HR=0,42, P<0,001). Основными побочными эффектами ингибитора VEGF являются диарея, тошнота, рвота и слабость [23]. Эверолимус является ингибитором протеинтирозинкиназы и связан с контролем апоптоза. Фосфатидилинозитол-3-киназа/серин-треонин протеинкиназы/mTOR могут влиять на рецепторы инсулин-подобного фактора роста, васкулярно-эндотелиального фактора роста и эпидермального фактора роста, и таким образом регулировать клеточный рост и метаболизм. Имеющиеся исследования выявили, что под действием ингибитора mTOR клетки НЭО ЖКТ и поджелудочной железы теряют управление над процессами клеточного роста и метаболизма [24]. Третий этап клинического исследования препарата RADIANT-3 выявил, что эверолимус может продлить безрецидивную выживаемость пациентов с прогрессирующей НЭО поджелудочной железы [25].

В настоящее время часто применяемым методом лечения пациентов с НЭО поджелудочной железы G1/G2 является комбинирование применения стрептозоцина с флуороурацилом или в сочетании с адриамицином; эффективность такого лечения составляет 35–40% [6, 26]. Для лечения пациентов с НЭО G3 часто применяется цисплатин или оксалиплатин в сочетании с этопозидом NSC-141540. Из-за недостаточного количества статистических данных в настоящее время невозможно определить наиболее эффективную для пациентов схему лечения.

## 1.7 Выбор тактики лечения больных с метастазами НЭО в печени

В 2012 г. Европейское общество специалистов в области нейроэндокринных опухолей обнародовало единое экспертное мнение о методах лечения пациентов с метастазами печени НЭО типа G1/G2 [6] (рис. 1). У больных с опухолевым массивным поражением следует в первую очередь по возможности удалить первичный очаг и затем дифференцировано проводить индивидуальную терапию: для пациентов с диффузным поражением печени главным образом медикаментозное или интервенционное лечение. При возможности удаления метастазов следует выполнить единовременное радикальное вмешательство или удалить метастазы в несколько этапов, хирургическое лечение можно сочетать с радиочастотной абляцией или интервенционным лечением или наоборот, и так далее.



**Рисунок 1** – Методы лечения пациентов с метастазами печени НЭО типа G1/G2

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа основана на ретро- и проспективном анализе историй болезни 165 больных, которые находились на обследовании и лечении в хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1994 по 2017 г. по поводу нейроэндокринных опухолей (НЭО) пищеварительной системы с метастазами в печени. В исследование включены больные, которым на разных этапах выполнялось хирургическое и/или рентгенэндоваскулярное и/или лекарственное лечение в связи с данной патологией. Медицинская документация предоставлена архивом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проанализирована и структурирована в соответствии с требованиями, предъявляемыми к научным исследованиям. Ретроспективно был пересмотрен операционный материал ранее выполненных резекций и дополнительно изучен с применением гистологических и иммуногистохимических методов исследования.

### **2.1. Общая характеристика клинического материала**

В исследование вошли 69 (41,8%) мужчин и 96 (58,2%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $51,2 \pm 11$  года (min=18 лет, max=81 год). Медиана 53 года. Большинство пациентов – 52 (40%) – находились в возрасте от 50 до 59 лет. Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по полу и возрасту представлено в таблице 6.

**Таблица 6** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по полу и возрасту

Возраст в годах	Абсолютное число больных 165 (100%)		Вся группа N=165 (%)
	Мужчины	Женщины	
До 20	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
20–29	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)
30–39	8 (4,8%)	9 (5,5%)	17 (10,3%)
40–49	17 (10,3%)	23 (13,9%)	40 (24,2%)
50–59	29 (17,6%)	38 (23,0%)	67 (40,6%)
60–69	9 (5,5%)	23 (13,9%)	32 (19,4%)
70 и более	3 (1,8%)	2 (1,2%)	5 (3,0%)
Итого	69 (41,8%)	96 (58,2%)	165 (100%)

Морфологическое подтверждение диагноза в первичном очаге было получено у всех 165 (100%) больных. В подавляющем большинстве случаев – у 138 пациентов (83,6%) – диагноз был установлен на основании патоморфологического исследования операционного материала. У 27 больных (16,4%), которым первичный очаг не удалялся, для верификации потребовалась чрескожная биопсия первичной опухоли.

На основании проведенного иммуногистохимического (ИГХ) исследования материала первичного очага все больные, в зависимости от степени злокачественности, распределены на 3 группы: G1, G2, G3. Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлены в таблице 7.

**Таблица 7** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы в зависимости от степени злокачественности первичного очага

Степень злокачественности (G)	N (%)
G1	36 (21,8%)
G2	93 (56,4%)
G3	36 (21,8%)
Итого	165 (100%)

По локализации первичного очага с большим преимуществом преобладала поджелудочная железа – 86 (52,1%) (головка – 35 (21,2%), тело и хвост – 51

(30,9%); зона илеоцекального перехода – 43 (26,1%): подвздошная кишка – 31 (18,8%), слепая кишка – 9 (5,5%), аппендикс – 3 (1,8%); тощая кишка – 18 (10,9%), желудок – 7 (4,2%), прямая кишка – 5 (3,0%), двенадцатиперстная кишка – 3 (1,8%), ободочная кишка – 3 (1,8%). В распределении больных не было выявлено зависимости степени злокачественности первичного очага от его локализации. В группах больных с первичным поражением поджелудочной железы, илеоцекальной зоны и тощей кишки большинство первичных опухолей были G1 и G2, в остальных группах были G2 и G3. Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по локализации первичного очага в зависимости от степени злокачественности представлено в таблице 8.

**Таблица 8** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по локализации первичного очага в зависимости от степени злокачественности

Локализация		G1 N (%)	G2 N (%)	G3 N (%)	Вся группа N=165 (%)
Поджелудочная железа	головка	3 (1,8%)	17 (10,3%)	15 (9,1%)	35 (21,2%)
	тело и хвост	7 (4,2%)	37 (22,4%)	7 (4,2%)	51 (30,9%)
зона илеоцекальная	подвздошная кишка	11 (6,7%)	19 (11,5%)	1 (0,6%)	31 (18,8%)
	слепая кишка	5 (3,0%)	3 (1,8%)	1 (0,6%)	9 (5,5%)
	аппендикс	0 (-)	3 (1,8%)	0 (-)	3 (1,8%)
тощая кишка		9 (5,5%)	7 (4,2%)	2 (1,2%)	18 (10,9%)
желудок		1 (0,6%)	2 (1,2%)	4 (2,4%)	7 (4,2%)
прямая кишка		0 (-)	3 (1,8%)	2 (1,2%)	5 (3,0%)
12-перстная кишка		0 (-)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	3 (1,8%)
ободочная кишка		0 (-)	0 (-)	3 (1,8%)	3 (1,8%)
Итого		36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

Всем больным, в зависимости от объема опухолевого поражения, была определена стадия заболевания (по классификации TNM, 7-е издание, 2009).

При рассмотрении стадии заболевания в общей группе исследуемых



больных, на момент первичной диагностики, значительно преобладала IV стадия заболевания, которая определена у 121 пациента (73,3%). Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по стадиям на момент первичной диагностики в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 9.

**Таблица 9** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по стадиям заболевания в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>Стадия</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Вся группа N=165 (%)</b>
<b>I</b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<b>II</b>	6 (3,6%)	18 (10,9%)	5 (3,0%)	29 (17,6%)
<b>III</b>	3 (1,8%)	6 (3,6%)	6 (3,6%)	15 (9,1%)
<b>IV</b>	27 (16,4%)	69 (41,8%)	25 (15,2%)	121 (73,3%)
<b>Итого</b>	36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

Как видно из таблицы, наиболее многочисленную группу составили больные на IV стадии заболевания со степенью злокачественности первичного очага G1/G2 (96 пациентов (79,3%)).

Синхронные метастазы в печени выявлены у 121 (73,3%) больного, метасинхронные – у 44 (26,7%). Из 121 больного с синхронными метастазами у 12 (9,9%) метастазы в печени сочетались с поражением других органов: яичников (n=3), париетальной брюшины (n=4), костей (n=2), почки (n=1), надпочечника (n=1), одномоментно в яичниках, брюшине и надключичном лимфоузле (n=1). Метасинхронные метастазы в печени выявлены у 44 (26,7%), интервал времени возникновения метастазов в печени составил  $34,5 \pm 25,3$  месяцев. Из этих больных с метасинхронными метастазами у 6 (13,6%) метасинхронные метастазы в печени сочетались с поражением других органов: париетальной брюшины (n=2), костей (n=2), костей и яичников (n=1), надключичных лимфоузлов (n=1). Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по характеру метастатического поражения в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 10.

**Таблица 10** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по характеру метастатического поражения в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>Характер МТС</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Вся группа N=165 (%)</b>
Синхронные МТС в печени	24 (14,5%)	62 (37,6%)	23 (13,9%)	109 (66,1%)
Синхронные МТС в печени + внепеченочные метастазы	3 (1,8%)	7 (4,2%)	2 (1,2%)	12 (7,3%)
Метахронные МТС в печени	7 (4,2%)	23 (13,9%)	8 (4,8%)	38 (23,0%)
Метахронные МТС в печени + внепеченочные метастазы	2 (1,2%)	1 (0,6%)	3 (1,8%)	6 (3,6%)
Итого	36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

Монолобарные метастазы в печени выявлены у 66 больных (40,0%), билобарные – у 99 больных (60,0%). Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по объему поражения печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли представлено в таблице 11.

**Таблица 11** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по объему поражения печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>Объем поражения печени</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Вся группа N=165 (%)</b>
Монолобарная	10 (6,1%)	37 (22,4%)	19 (11,5%)	66 (40,0%)
Билобарная	26 (15,8%)	56 (33,9%)	17 (10,3%)	99 (60,0%)
Итого	36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

Солитарные метастазы в печени выявлены у 38 (23,0%) больных, единичные (2–3 узла) – у 43 (26,1%), множественные метастазы (более 3 узлов) – у 84 (50,9%). Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по количеству метастазов в печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли представлено в таблице 12.

**Таблица 12** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по количеству метастазов в печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли

<b>Количество метастазов в печени</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Вся группа N=165 (%)</b>
Солитарные	6 (3,6%)	22 (13,3%)	10 (6,1%)	38 (23,0%)
Единичные	11 (6,7%)	23 (13,9%)	9 (5,5%)	43 (26,1%)
Множественные	19 (11,5%)	48 (29,1%)	17 (10,3%)	84 (50,9%)
Итого	36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

Синхронные монолобарные метастазы в печени отмечены в 51 (30,9%) наблюдениях: солитарные – 29 случаев, единичные – 12, множественные – 10. При биллобарном поражении 70 (42,4%) в 1 случае диагностирован солитарный метастаз, в 17 – единичные, в 52 – множественные. В группе пациентов с метакронными метастазами в печени 15 (9,1%) наблюдений с монолобарным поражением в печени; в 8 наблюдениях выявлено солитарное поражение, единичное поражение – 5, множественное – 2, в 29 (17,6%) наблюдениях с биллобарными поражениями в печени: в 9 наблюдениях – единичное поражение, в 20 – множественное. Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по характеру поражения в зависимости от количества и локализации метастазов в печени представлено в таблице 13.

**Таблица 13** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по характеру поражения в зависимости от количества и локализации метастазов в печени

<b>Характер поражения</b>	<b>Монолобарное поражение, N (%)</b>			<b>Биллобарное поражение, N (%)</b>		
	<b>солидное</b>	<b>единичное</b>	<b>множественное</b>	<b>солидное</b>	<b>единичное</b>	<b>множественное</b>
синхронное	29 (17,6%)	12 (7,3%)	10 (6,1%)	1 (0,6%)	17 (10,3%)	52 (31,5%)
метакронное	8 (4,8%)	5 (3,0%)	2 (1,2%)	0 (-)	9 (5,5%)	20 (12,1%)

Исходя из представленных в таблице данных, при монолобарном поражении печени достоверно чаще встречаются солитарные метастазы, а при биллобарном – множественные (p=0,0000).

При первичной диагностике метастатического поражения в печени

максимальный размер в исследуемой группе (n=165) составил в среднем  $4,47 \pm 3,92$  см (от 0,3 до 25 см). Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по размеру максимального размера очага метастазов в печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли представлено в таблице 14.

**Таблица 14** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по размеру максимального размера очага метастазов в печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли

<b>Размер максимального очага в печени</b>	<b>G1 N=36 (%)</b>	<b>G2 N=93 (%)</b>	<b>G3 N=36 (%)</b>	<b>Вся группа N=165 (%)</b>
< 2 см	11 (6,7%)	31 (18,8%)	7 (4,2%)	49 (29,7%)
2–5 см	15 (9,1%)	44 (26,7%)	14 (8,5%)	73 (44,2%)
> 5 см	10 (6,1%)	18 (10,9%)	15 (9,1%)	43 (26,1%)
Средний размер максимального очага (см)	4,42см	4,45см	4,57см	4,47см

В исследуемой группе 165 больных отмечалась вариабельность клинических проявлений и течения заболевания в зависимости от гормонального статуса нейроэндокринных опухолей. Средняя продолжительность времени от появления первых клинических признаков до постановки диагноза во всей исследуемой группе составила  $13 \pm 12$  месяцев (диапазон от 1 до 96 месяцев).

При постановке диагноза в 51 (30,9%) случае отмечался карциноидный синдром. Распределение больных (n=51) с карциноидным синдромом в зависимости от клинических проявлений представлено в таблице 15.

**Таблица 15** – Распределение больных (n=51) с карциноидным синдромом в зависимости от клинических проявлений

<b>Клинические проявления карциноидного синдрома</b>	<b>Количество больных (%)</b>
Приливы	35 (68,6%)
Схваткообразная боль в животе	28 (54,9%)
Диарея	26 (51,0%)
Телеангиоэктазия	8 (15,7%)
Итого	51 (30,9%)

Карциноидный синдром, который проявлялся: приливами – у 35 (68,6%) больных, схваткообразными болями в животе – в 28 (54,9%) случаях, диареей – в 26 (51,0%) случаях, телеангиоэктазиями – у 8 (15,7%) больных.

Более чем у половины больных – 114 (69,1%) – карциноидный синдром не выявлен. У 53 (46,5%) пациентов заболевание протекало бессимптомно и было диагностировано случайно при инструментальном обследовании в рамках профилактического осмотра или диспансерного наблюдения. Из предъявляемых пациентами жалоб чаще отмечался болевой синдром – 41 (36,0%) пациентов, в 15 (13,2%) случаях – тяжесть или дискомфорт в правой подреберье, в 10 (8,8%) случаях – слабость. У 6 (5,3%) больных выявлена механическая желтуха (при опухолях головки поджелудочной железы), у 5 (4,4%) – кишечная непроходимость, в 2 (1,8%) случаях – анемия. Дооперационная верификация диагноза производилась преимущественно путем тонкоигольной пункционной цитобиопсии – 125 клинических наблюдений (75,8%). Из них: с последующим иммуноцитохимическим исследованием, которое позволило определить индекс пролиферативной активности Ki-67 первичной опухоли или метастазов в печени на дохирургическом этапе – у 24 (28,6%) пациентов. Морфологическая дооперационная верификация диагноза осуществлялась путем трепанбиопсии первичных опухолей у 38 больных (29,2%), или их метастазов печени. Лабораторные исследования у больных включали оценку специфических маркеров нейроэндокринных опухолей (хромогранин А, панкреатической полипептид, нейронспецифическая енолаза и др.). В группе функционирующих опухолей показатели специфических маркеров были повышены в среднем в 1,5 раза, при нефункционирующих новообразованиях оставались в пределах референтных значений. При гормонально активных опухолях диагностический ряд включал в себя исследование таких маркеров, как серотонин, инсулин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин и др.

## **2.2 Методы морфологической диагностики больных с метастазами НЭО в печени**

Морфологическое изучение материала проводилось в соответствии с Международной гистологической классификацией нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы ВОЗ 2010 года. Для определения типа опухоли, степени ее дифференцировки проводилось морфологическое исследование с помощью световой микроскопии, изучались парафиновые блоки, окрашенные специальными красителями. Выполняемый иммуногистохимический (ИГХ) анализ позволил верифицировать нейроэндокринную природу опухолей и исследовать важный прогностический параметр – индекс пролиферации опухоли. Оценка проводилась по следующим морфологическим критериям:

- гистологическое строение и степень дифференцировки опухоли;
- лимфатическая, сосудистая и периневральная инвазия;
- митотический индекс.

Для подтверждения морфологического диагноза НЭО пищеварительной системы были использованы два основных общих маркера нейроэндокринных опухолей: хромогранин А – один из наиболее специфичных маркеров НЭО, синаптофизин – наиболее чувствительный маркер в диагностике нейроэндокринных неоплазий.

Антиген Ki-67 (клон MIB-1) при ИГХ-исследовании являлся ключевым фактором, определяющим пролиферативную активность и степень злокачественности НЭО пищеварительной системы.

## **2.3 Морфологические и иммуногистохимические особенности больных с метастазами НЭО в печени**

Морфологический диагноз НЭО пищеварительной системы был подтвержден с помощью ИГХ – исследования у всей исследуемой когорты пациентов (n=165). В группе G1 индекс пролиферации (ИП) варьировал от 0,6% до 1,8%, среднее значение ИП составило  $1,3 \pm 0,5\%$ , в группе G2 ИП варьировал от

3% до 20% (средний показатель  $9,1 \pm 5,1\%$ ). В группе G3 ИП варьировал от 23% до 80% (средний показатель  $44,9 \pm 19,3\%$ ).

Необходимо отметить, что во всей исследуемой группе (n=165) сравнительный анализ образцов первичной опухоли и вторичных очагов опухолевого роста в печени позволил выявить повышение индекса Ki-67 в 18 (10,9%) наблюдениях. Повышение индекса Ki-67 из G1 в G2 выявлен у 8 (4,8%) пациентов (из них НЭО подвздошной кишки и тощей кишки по 3 случая, НЭО подвздошной кишки и слепой кишки – по 1 случаю. Кроме пациента с НЭО подвздошной кишки, у которого выявлен метакронный метастаз в печени, у остальных пациентов во всех случаях диагностированы синхронные метастазы. 10 (6,1%) пациентов перешли из G2 в G3 (из них НЭО подвздошной кишки – в 5 случаях, НЭО тощей кишки – в 3 случаях, НЭО подвздошной кишки – в 1 случае и НЭО желудка – в 1 случае. Кроме двух пациентов с НЭО поджелудочной железы, которые имели метакронные метастазы в печени, у остальных определялись синхронные метастазы в печени). У остальных 147 (89,1%) больных индекс пролиферации первичной опухоли и метастазов в печени оставался в одном классе.

По результатам морфологического исследования в группе больных (исследуемые группы 1, 2, 3а и 4а), перенесших хирургическое лечение (n=138), метастатическое поражение регионарных лимфоузлов диагностировано у 76 (55,1%) пациентов. Распределение больных (n=138), перенесших хирургическое вмешательство, в зависимости от наличия/отсутствия метастаз в лимфоузлах и степени злокачественности первичной опухоли представлено в таблице 16.

**Таблица 16** – Распределение больных (n=138), перенесших хирургическое вмешательство, в зависимости от наличия/отсутствия метастаз в лимфоузлах и степени злокачественности первичной опухоли

<b>Метастазы в лимфоузлах</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Присутствовали	15 (10,9%)	44 (31,9%)	17 (12,3%)	76 (55,1%)
Отсутствовали	14 (10,1%)	39 (28,3%)	9 (6,5%)	62 (44,9%)
Итого	29 (21,0%)	83 (60,1%)	26 (18,8%)	138 (100%)

По результатам морфологического исследования, из всех больных после хирургического вмешательства (n=138) у 53 пациентов (38,4%) выявлена периневральная и ангиоинвазия. Распределение больных (n=138), перенесших хирургическое вмешательство, в зависимости от наличия/отсутствия периневральной и сосудистой инвазии и степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 17.

**Таблица 17** – Распределение больных (n=138), перенесших хирургическое вмешательство, в зависимости от наличия/отсутствия периневральной и сосудистой инвазии и степени злокачественности первичного очага

<b>Периневральная и сосудистая инвазия</b>	<b>G1 % N (%)</b>	<b>G2 % N (%)</b>	<b>G3 % N (%)</b>	<b>Итого</b>
Был	5(3,6%)	33(23,9%)	15(10,9%)	53(38,4%)
Нет	24(17,4%)	50(36,2%)	11(8,0%)	85(61,6%)
Итого	29(21,0%)	83(60,1%)	26(18,8%)	138(100%)

Представленные в таблице данные свидетельствуют о статистически значимой зависимости наличия периневральной и сосудистой инвазии от степени злокачественности первичной опухоли ( $p=0,005$ ). Следует вывод, что чем выше степень злокачественности, тем больше случаев периневральной и сосудистой инвазии.

#### **2.4 Характеристика больных в зависимости от проведенного лечения НЭО с метастазами в печени**

Все пациенты (165) в зависимости от проведенного лечения были разделены на 4 группы:

1-я группа – 65 пациентов (39,4%), которым выполнено хирургическое лечение (в разном объеме) по поводу метастазов в печени с последующим лекарственным противоопухолевым лечением либо без него. Во всех случаях первичный очаг был удален.

2-я группа – 31 пациент (18,8%), которым применялось комбинированное лечение в виде хирургического и рентгенэндоваскулярного (ТАХЭ) лечения в



сочетании или без лекарственной терапии. Во всех случаях первичный очаг был удален.

3-я группа – 34 пациента (20,6%), которым выполнялось рентгенэндоваскулярное воздействие (ТАХЭ) на метастазы в печени в сочетании с лекарственным лечением или без него.

4-я группа – 35 пациентов (21,2%), которым проведено только лекарственное лечение.

В таблице 18 представлено распределение больных исследуемых групп в зависимости от проведенного лечения.

**Таблица 18** – Распределение всех пациентов (n=165) по методу лечения

<b>Исследуемые группы</b>	<b>Под группа</b>	<b>Метод лечения метастазов в печени</b>	<b>Первичный очаг удален</b>	<b>Н больных (%)</b>
1-я группа (n=65)	1а	Резекция R0	да	59 (35,8%)
	1б	Резекция R1-2	да	6 (3,6%)
2-я группа (n=31)	2а	Резекция R0 + ТАХЭ	да	22 (13,3%)
	2б	Резекция R1-2 +ТАХЭ	да	9 (5,5%)
3-я группа (n=34)	3а	ТАХЭ	да	20 (12,1%)
	3б	ТАХЭ	нет	14 (8,5%)
4-я группа (n=35)	4а	Системное лечение	да	22 (13,3%)
	4б	Системное лечение	нет	13 (7,9%)
<b>Итого</b>				<b>165 (100%)</b>

В 1-й группе всем пациентам выполнено удаление первичного опухолевого очага. В зависимости от распространенности опухолевого (метастатического) поражения печени больные 1-й группы оперированы в объеме R0 (радикальная резекция печени) в 59 случаях (90,8%), R1-2 (циторедукция) – в 6 случаях (9,2%). У 39 больных (60,0%) хирургическое лечение сочеталось с лекарственным, включающим системную химиотерапию по разным схемам лечения, иммунотерапию и биотерапию. В зависимости от объема операции больные этой группы также были разделены на две подгруппы: 1а и 1б, при резекции R0 (n=59) и R1-2 (n=6) соответственно. У 10 пациентов при наблюдении в течение 6 месяцев после радикальной операции выявлены метастазы в печени. 14 пациентов (21,5%) перенесли повторные хирургические резекции.

Во 2-й группе всем пациентам выполнено удаление первичного очага. В

зависимости от распространенности метастазов в печени выполнено: радикальная резекция печени (R0) в 22 случаях (71,0%). Резекция в объеме R1-2 (циторедукция) выполнена 9 больным (29,0%), которым после циторедуктивной операции выполнено рентгенэндоваскулярное лечение (ТАХЭ). Из 22 пациентов, перенесших радикальное лечение (по поводу метастазов в печени), 4 были исходно нерезектабельны ввиду объема опухолевого поражения печени. Однако проведенная ТАХЭ оказалась эффективной в такой степени, что стало возможным выполнение резекции. У других 4 больных в ходе удаления первичного очага, синхронные метастазы в печени представлялись резектабельными, однако удалены не были. Этим больным выполнена ТАХЭ, которая привела к стабилизации метастазов в печени. В последующем этим больным выполнена резекция печени R0. Остальным 14 больным показанием к ТАХЭ было выявление метастазов в печени через 3–6 мес. после хирургического лечения. Поводом для ТАХЭ явилось прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в печени. У 26 пациентов этой группы лечение сочеталось с лекарственным, включая системную химиотерапию, иммунотерапию и биотерапию. В зависимости от объема операции больные этой группы также были разделены на две подгруппы: 2а и 2б, при резекции R0 (n=22) и R1-2 (n=9) соответственно.

В 3-й группе из 34 пациентов 20 больным (58,8%) выполнено удаление первичного очага, а в 14 клинических случаях (41,2%) первичный очаг не удалялся. Всем пациентам этой группы проведено рентгенэндоваскулярное лечение (ТАХЭ) метастазов в печени. У 28 больных ТАХЭ сочеталось с лекарственным, включая системную химиотерапию, иммунотерапию и биотерапию. В зависимости от удаления первичного очага больные этой группы также были разделены на две подгруппы: с удаленным первичным очагом – 3а (n=20) и с неудаленным – 3б (n=14).

В 4-й группе из 35 больных в 22 случаях (62,9%) первичный очаг был удален. Все пациенты получали лекарственное лечение в виде системной химиотерапии, иммунотерапии и биотерапии. В зависимости от удаления первичного очага больные этой группы также были разделены на две подгруппы:

4а и 4б, при удаленном первичном очаге (n=22) и неудаленном (n=13) соответственно.

#### 2.4.1 Хирургическое лечение больных с метастазами НЭО в печени по поводу первичного очага

Пациенты, включенные в исследование, оперированы в соответствии с мировыми и российскими стандартами (рекомендации ESMO, ENETS, RUSSCO, AOP). Основными принципами всех выполненных операций были онкологический радикализм, функциональность, безопасность и получение наилучших непосредственных и отдаленных результатов. В абсолютном большинстве случаев операции были выполнены лапаротомным доступом, в двух наблюдениях первичный очаг удален лапароскопически (обоим пациентам выполнена правосторонняя гемиколэктомия). Выбор объема вмешательства определялся исходя из следующих параметров: локализация, размеры первичной опухоли, связь опухоли с магистральными сосудами, инвазия смежных органов, степень злокачественности неоплазии, наличие отдаленных проявлений болезни.

Из всех 165 пациентов 138 (83,6%) пациентам выполнены оперативные вмешательства на первичном опухолевом очаге (исследуемые подгруппы 1а-б, 2а-б, 3а и 4а). Распределение пациентов (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы в зависимости от наличия/отсутствия хирургического вмешательства и степени ее злокачественности представлено в таблице 19.

**Таблица 19** – Распределение пациентов (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы в зависимости от наличия/отсутствия хирургического вмешательства и степени ее злокачественности

<b>Хирургическое вмешательство</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Было	29 (17,6%)	83 (50,3%)	26 (15,8%)	138 (83,6%)
Нет	7 (4,2%)	10 (6,1%)	10 (6,1%)	27 (16,4%)
Итого	36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

Распределение пациентов (n=138), перенесших хирургическое вмешательство (исследуемые группы 1, 2, 3а и 4а), в зависимости от вариантов

оперативного лечения первичного опухолевого очага представлены в таблице 20.

**Таблица 20** – Распределение пациентов (n=138), перенесших хирургическое вмешательство в зависимости от вариантов оперативного лечения первичного опухолевого очага

<b>Вариант оперативного вмешательства</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы	44	31,9%
Правосторонняя гемиколэктомия	26	18,8%
Гастропанкратодуоденальная резекция	22	15,9%
Резекция тонкой кишки	16	11,6%
Резекция подвздошной кишки	13	9,4%
Дистальная резекция желудка	4	2,9%
Панкреатэктомия	3	2,2%
Резекция головки поджелудочной железы	2	1,4%
Гастрэктомия	2	1,4%
Иссечение опухоли прямой кишки	2	1,4%
Резекция толстой кишки	1	0,7%
Резекция желудка	1	0,7%
Передняя резекция прямой кишки	1	0,7%
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	1	0,7%
<b>Итого</b>	<b>138</b>	<b>100%</b>

На момент первичной диагностики 108 пациентов (78,3%) из 138 имели локализованный опухолевый процесс, а 30 пациентов (21,7%) – местнораспространенный. Распределение больных (n=138), перенесших хирургическое вмешательство, в зависимости от распространенности заболевания первичного очага и степени злокачественности, представлено в таблице 21.

**Таблица 21** – Распределение больных (n=138), перенесших хирургическое вмешательство, в зависимости от распространенности заболевания первичного очага и степени злокачественности

<b>Распространенность заболевания</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Локализованные формы	23 (16,7%)	68 (49,3%)	17 (12,3%)	108 (78,3%)
Местнораспространенные формы	6 (4,3%)	15 (10,9%)	9 (6,5%)	30 (21,7%)
<b>итого</b>	<b>29 (21,0%)</b>	<b>83 (60,1%)</b>	<b>26 (18,8%)</b>	<b>138 (100%)</b>

По поводу местнораспространенных форм заболевания в 30 (21,7%) случаях

выполнялись комбинированные оперативные вмешательства с резекцией смежных органов (надпочечников, желудка, тощей кишки, почки и др.). По данным гистологического исследования послеоперационного материала у 20 пациентов (14,5%) выявлено врастание первичной опухоли в окружающую жировую клетчатку.

В 8 случаях (5,8%) произведена резекция магистральных сосудов: верхней брыжеечной или воротной вен.

Из 138 больных в 130 случаях (94,2%) удаление первичного очага было выполнено в объеме R0. У всех этих больных за время наблюдения данных о рецидиве в области удаленной первичной опухоли не получено. Восемью больным, оперированным в объеме R1 (в 2-х случаях) и R2 (6 больных), в ходе операции резекции печени произведено удаление остаточной опухоли первичного очага.

#### **2.4.2 Хирургическое лечение больных с метастазами НЭО в печени по поводу метастазов в печени**

В группе n=138 пациентов после удаления первичного очага (исследуемые группы 1, 2, 3а и 4а) в 96 случаях (69,6%) (группы 1 и 2) проведено хирургическое лечение разного объема по поводу метастазов в печени.

Объем операций представлен следующим образом: атипичные резекции печени выполнены 40 (41,7%) пациентам, из них билатеральные экономные резекции выполнены 16 (40,0%) пациентам; сегмент-бисегментэктомии – 19 (19,8%) больных; гемигепатэктомия, включая дополнительные резекции оставшейся доли печени по поводу билобарных метастазов, выполнена 37 пациентам (38,5%), из которых в 24 случаях (64,9%) гемигепатэктомия была дополнена электроэксцизией и/или атипичной резекцией оставшейся доли печени и/или радиочастотной абляцией метастатических очагов в оставшейся доли печени. Распределение больных (n=96) по объему операций при метастатическом поражении печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 22.

**Таблица 22** – Распределение больных (n=96) по объему операций при метастатическом поражении печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>Объем операции</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Атипичная резекция печени	9 (9,4%)	25 (26,0%)	6 (6,3%)	40 (41,7%)
Сегмент-бисегментэктомия	2 (2,1%)	15 (15,6%)	2 (2,1%)	19 (19,8%)
Гемигепатэктомия	1 (1,0%)	7 (7,3%)	5 (5,2%)	13 (13,5%)
Гемигепатэктомия + электроэксцизия/РЧА/атипичная резекция оставшейся доли печени	6 (6,3%)	13 (13,5%)	5 (5,2%)	24 (25,0%)
Всего	18 (18,8%)	60 (62,5%)	18 (18,8%)	96 (100%)

Хирургические вмешательства по поводу метастазов НЭО пищеварительной системы в печени в объеме R0 выполнены в абсолютном большинстве случаев – 81 пациент (84,4%). В 15 наблюдениях (15,6%) выполнены R2 резекции (удалены 80–90% опухолевой ткани), в связи с билобарным множественным поражением печени при выполнении радикальной операции ввиду высокого риска развития пострезекционной печеночной недостаточности.

При билобарном поражении печени в 12 (12,5%) наблюдениях первичный очаг и метастазы были удалены поэтапно: сначала удалялся первичный очаг, а на втором этапе – резекция печени.

#### **2.4.3 Хирургическое лечение больных с синхронными метастазами НЭО в печени**

Синхронные метастазы в печени в ходе динамического наблюдения выявлены у 121 (73,3%) больного.

В 76 наблюдениях (62,8%) выполнены операции по поводу метастазов в печени: симультанные операции на первичном очаге с резекцией печени разного объема произведены у 56 больных (46,3%). У 12 (9,9%) пациентов (из 76) удаление первичной опухоли и метастазов в печени выполнено поэтапно в связи с массивным объемом резекции. В 3 случаях пациенты рассматривались как нерезектабельные ввиду объема опухолевого поражения. Однако после

проведения ТАХЭ размеры метастазов уменьшились, что позволило в дальнейшем выполнить резекцию печени. В остальных 5 случаях, в связи с относительно маленькими размерами метастазов в печени и отсутствием клинических проявлений, сначала было решено провести биотерапию с динамическим наблюдением. Показанием к хирургической резекции печени явилась отрицательная динамика (рост очагов в печени).

У 21 (17,4%) пациента (с удаленным первичным очагом) в связи с нерезектабельным билобарным поражением печени не было выполнено удаление метастатических опухолей в печени.

Объем операций по поводу метастазов в печени представлен следующим образом: атипичные резекции печени выполнены 32 пациентам (42,1%), из них билатеральные экономные резекции выполнены 13 пациентам (40,6%); сегмент-бисегментэктомии – 17 (22,4%) больным; гемигепатэктомии выполнены 27 (35,5%) пациентам, из которых в 19 случаях (25,0%) поражение печени было билобарным. Этим больным гемигепатэктомия была дополнена электроэксцизией и/или атипичной резекцией оставшейся доли печени и/или радиочастотной абляцией метастатических очагов. Распределение больных (n=76) по объему операций при синхронном метастатическом поражении печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 23.

**Таблица 23** – Распределение больных (n=76) по объему операций при синхронном метастатическом поражении печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>Объем операции</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Атипичная резекция печени	7(9,2%)	20(26,3%)	5(6,6%)	32(42,1%)
Сегмент-бисегментэктомия	2(2,6%)	13(17,1%)	2(2,6%)	17(22,4%)
Гемигепатэктомия	1(1,3%)	5(6,6%)	2(2,6%)	8(10,5%)
Гемигепатэктомия +электроэксцизия/РЧА/атипичная резекция оставшейся доли печени	5(6,6%)	10(13,2%)	4(5,3%)	19(25,0%)
Всего	15(19,7%)	48(63,2%)	13(17,1%)	76(100%)

Объем поражения паренхимы печени варьировал от солитарных изменений до билобарного и мультифокального поражения.

Спектр хирургических вмешательств включал атипичные резекции печени и гемигепатэктомии с анатомическими резекциями контралатеральной доли и/или локальным разрушением опухоли.

В группе G1 у 15 (55,6%) пациентов с синхронными метастазами в печени, в 7 случаях выполнены атипичные резекции печени, в 2 – сегмент-бисегментэктомии, 1 пациенту произведена гемигепатэктомия и 5 – гемигепатэктомия в сочетании с атипичными резекциями оставшейся доли печени.

В группе пациентов G2 выполнено наибольшее количество хирургических вмешательств по поводу синхронных метастазов в печени – 48 (69,6%) наблюдений. Из них: атипичная резекция печени – 20 больным (41,7%), 13 больным произведена сегмент-бисегментэктомия, 5 больным – гемигепатэктомия, в остальных 10 случаях – гемигепатэктомия в сочетании и/или электроэксцизией и/или атипичной резекцией оставшейся доли печени и/или РЧА.

В группе G3 13 (52,0%) пациентам выполнены хирургические вмешательства в следующих объемах: атипичная резекция печени – 5 случаев (38,5%), сегмент-бисегментэктомия – 2 (2,6%), гемигепатэктомия – 2 (2,6%), в остальных 4 (5,3%) случаях – гемигепатэктомия в сочетании и/или электроэксцизией и/или атипичной резекцией оставшейся доли печени и/или РЧА.

Хирургические вмешательства в объеме R0 по поводу синхронных метастазов НЭО пищеварительной системы в печени выполнены в абсолютном большинстве случаев – 63 (52,1%). В 13 (10,7%) наблюдениях выполнены резекции в объеме оптимальной циторедукции (удаления 80–90% опухолевой ткани) в связи с билобарным множественным поражением печени, малым объемом остающейся здоровой паренхимы печени при выполнении радикальной операции ввиду высокого риска развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Повторные оперативные вмешательства на печени были возможны у 15 пациентов (т.е. частота ререзекций составила 12,4%).

Таким образом, основываясь на нашем опыте, отметим, что основным



методом лечения при синхронных метастазах НЭО пищеварительной системы в печени является хирургический. Оптимальным объемом вмешательства было выполнение радикальной операции. При невозможности выполнения такого объема производится циторедуктивная операция с удалением не менее 90% опухолевой массы от имеющихся метастатических очагов с целью оптимизации дальнейшего лекарственного лечения.

При определении показаний к хирургическому лечению пациентов НЭО пищеварительной системы с синхронными метастазами в печени требовался дифференцированный подход, который определялся объемом поражения паренхимы.

При монолобарных вторичных изменениях печени из 51 больного (42,1%) в 38 случаях (74,5%) выполнены резекции разного объема (от атипичных при солитарном поражении органа до гемигепатэктомий при единичных и множественных метастазах).

При билобарных метастатических отсевах в печени у 70 (57,9%) пациентов с преимущественным поражением одной из долей и наличием очагов небольших размеров в контралатеральной доле, в 38 случаях (54,2%) применялись сочетанные резекционные методики (атипичные резекции, сегментэктомии, гемигепатэктомии), метод локальной деструкции – РЧА, а также циторедуктивные резекции печени с удалением большей части метастатических узлов в печени (13 наблюдений).

В 45 наблюдениях (37,2%) при мультифокальных метастазах в печени хирургическое лечение по поводу этих метастазов выполнено не было. Из этих 45 больных в 22 случаях (48,9%) произведены паллиативные операции по удалению первичного очага.

При нерезектабельных метастазах в печени альтернативными методами лечения являлись рентгенэндоваскулярные методы воздействия в сочетании с лекарственным лечением или без него.

#### 2.4.4 Хирургическое лечение больных с метакронными метастазами НЭО в печени

Метакронные метастазы в печени в ходе динамического наблюдения выявлены у 44 (36,4%) пациентов.

40 (90,9%) пациентам (из 44) выполнено удаление первичного очага. Из них 20 (50,0%) больным выполнена резекция печени, причем в 5 (12,5%) наблюдениях из 20 (исходно с нерезектабельным поражением печени) резекция стала возможной после предварительно (в срок от 3 до 6 мес.) выполненной ТАХЭ. В 2 (5,0%) случаях (из 20) проведены циторедуктивные операции с последующим выполнением ТАХЭ. Распределение больных (n=20) по объему операций при метакронном метастатическом поражении печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 24.

**Таблица 24** – Распределение больных (n=20) по объему операций при метакронным метастатическом поражении печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>Объем операции</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Атипичная резекция печени	2(10,0%)	5(25,0%)	1(5,0%)	8(40,0%)
Сегмент-бисегментэктомии	0 (-)	2(10,0%)	0 (-)	2(10,0%)
Гемигепатэктомии	0 (-)	2(10,0%)	3(15,0%)	5(25,0%)
Гемигепатэктомии+электроэксцизия/РЧА/атипичная резекция оставшейся доли печени	1(5,0%)	3(15,0%)	1(5,0%)	5(25,0%)
Всего	3(15,0%)	12(60,0%)	5(25,0%)	20(100%)

В группе пациентов G1 метакронное метастазирование отмечено у 3 (15,0%) пациентов с билобарным поражением, этим пациентам выполнены 2 атипичные резекции печени и 1 гемигепатэктомия с резекцией печени.

В группе пациентов G2 метакронные метастазы в печени выявлены у 18 больных. 12 (66,7%) из них были оперированы, у 4 пациентов выявлено монолобарное поражение и у 8 пациентов – билобарное поражение, в связи с этим произведены разные объемы хирургических вмешательств на печени от различных резекций до гемигепатэктомий.

В группе пациентов G3 метакронные метастазы в печени выявлены у 8 больных, из них 5 (62,5%) пациентов были оперированы. При монолобарном поражении (в 4 наблюдениях) выполнено: 1 атипичная резекция и 3 гемигепатэктомии. При билобарном – 1 пациенту выполнена гемигепатэктомия с резекцией печени.

14 (41,2%) пациентов ввиду нерезектабельности вторичного поражения печени и/или распространенности процесса с экстрапеченочными проявлениями заболевания, получили альтернативное лечение в виде локорегионарного воздействия (ТАХЭ) и/или системную химиотерапию/ биотерапию.

Хирургическое вмешательство (R0) по поводу метакронных метастазов НЭО ЖКТ в печени выполнены в абсолютном большинстве случаев (в ряду больных, перенесших резекцию печени) – 18 (90,0%). В 2 (10,0%) наблюдениях выполнена R2-резекция в объеме удаления 80–90% опухолевой ткани (оптимальная циторедукция) в связи с билобарным множественным поражением печени, малым объемом остающейся здоровой паренхимы печени и высокого риска развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Обобщая небольшой опыт хирургического лечения пациентов НЭО пищеварительной системы с метакронными метастазами в печени, обращает на себя внимание тот факт, что возможность радикальных резекций имела лишь у 18 из 44 больных, что составило 41%.

Всем неоперабельным больным проводилось ТАХЭ и/или противоопухолевое лечение.

## **2.5 Рентгенэндоваскулярное лечение больных с метастазами НЭО в печени**

Из 165 больных трансартериальная химиоэмболизация была выполнена 65 пациентам (39,4%) (исследуемые группы 2 и 3): мужчин 28 (43,1%) и женщин 37 (56,9%). Средний возраст составил  $49,0 \pm 11,0$  (диапазон от 18 до 78 лет). Всего выполнено 145 ТАХЭ. Среднее число курсов составило  $2,23 \pm 1,62$ , (от 1 до 10). Из всех 65 больных у 24 пациентов был карциноидный синдром разной выраженности.

В качестве химиоэмболизирующих агентов использовались смеси липиодола с цитостатиками (доксорубин, гемцитабин, оксалиплатин) либо микросферы (диаметром от 250 до 600 микрон), элиминирующие доксорубин. Методика химиоэмболизации печени включала в себя выполнение селективной или суперселективной катетеризации печеночных артерий с последующим введением химиоэмболизирующей смеси.

Эффективность проводимой химиоэмболизации оценивалась по клинической картине, данным лабораторных методов исследования (уровень хромогранина А, серотонина) и с помощью методов визуализации (КТ или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением).

Решение о проведении повторной химиоэмболизации печени проводилось при наличии признаков внутривенной опухолевой прогрессии и/или усилении выраженности карциноидного синдрома.

Определение степени злокачественности (G) НЭО выполнено у 65 больных (100%): G1 – 13 (20,0%), G2 – 37 (56,9%), G3 – 15 (23,1%). Распределение больных (n=65) с рентгенэндоваскулярным лечением в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 25.

**Таблица 25** – Распределение больных (n=65) с рентгенэндоваскулярным лечением в зависимости от степени злокачественности первичного очага

Степень злокачественности (G)	N (%)
G1	13 (20,0%)
G2	37 (56,9%)
G3	15 (23,1%)
Итого	65 (100%)

Монолобарные метастазы в печени выявлены у 32 пациентов (49,2%), биллобарные – у 33 (50,8%). Распределение больных (n=65) с рентгенэндоваскулярным лечением по объему поражения печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли представлено в таблице 26.

**Таблица 26** – Распределение больных (n=65) с рентгенэндоваскулярным лечением по объему поражения печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>Объем поражения печени</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Монолобарное поражение	6 (9,2%)	16 (24,6%)	10 (15,4%)	32 (49,2%)
Билобарное поражение	7 (10,8%)	21 (32,3%)	5 (7,7%)	33 (50,8%)
Итого	13 (20,0%)	37 (56,9%)	15 (23,1%)	65 (100%)

Солидарные метастазы в печени выявлены у 15 больных (23,1%), единичные (2–3 узла) – у 11 (16,9%), множественные метастазы (более 3 узлов) – у 39 (60,0%). Распределение больных (n=65) с рентгенэндоваскулярным лечением по количеству метастазов в печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли представлено в таблице 27.

**Таблица 27** – Распределение больных (n=65) с рентгенэндоваскулярным лечением по количеству метастазов в печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли

<b>Количество метастазов в печени</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Солидарные	2 (3,1%)	9 (13,8%)	4 (6,2%)	15 (23,1%)
Единичные	3 (4,6%)	5 (7,7%)	3 (4,6%)	11 (16,9%)
Множественные	8 (12,3%)	23 (35,4%)	8 (12,3%)	39 (60,0%)
Итого	13 (20,0%)	37 (56,9%)	15 (23,1%)	65 (100%)

Из 34 пациентов (52,3%) с неудаленными метастазами в печени 20 больным (58,8%) (в 10 наблюдениях с синхронными и в 10 – с метакронными метастазами) первичный очаг был удален. 14 больным (41,2%) (в 10 – с синхронными и в 4 – с метакронными метастазами) первичный очаг не удалялся.

Максимальный размер метастазов в печени в исследуемой группе (n=65) составил в среднем  $3,27 \pm 2,64$  см (от 0,5 до 15 см). Распределение больных (n=65) после рентгенэндоваскулярного лечения (ТАХЭ) в зависимости от размера метастатических очагов в печени представлено в таблице 28.

**Таблица 28** – Распределение больных (n=65) после рентгеноваскулярного лечения (ТАХЭ) в зависимости от размера метастатических очагов

<b>Размер максимального очага (см)</b>	<b>G1 N=13</b>	<b>G2 N=37</b>	<b>G3 N=15</b>	<b>Итого N=65 (%)</b>
<2	6 (6,2%)	16 (18,5%)	7 (3,1%)	29 (44,6%)
2–5	6 (7,7%)	15 (30,8%)	7 (15,4%)	28 (43,1%)
>5	1 (6,2%)	6 (7,7%)	1 (4,6%)	8 (12,3%)
Средний размер максимального очага	3,52см	3,42см	2,67см	3,27см

В таблице 29 представлены данные о распределении пациентов (n=165) в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли и метода лечения.

**Таблица 29** – Распределение всех пациентов (n=165) по методу лечения в зависимости от степени злокачественности.

<b>Метод лечения</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Хирургия	14 (8,5%)	40 (24,2%)	11 (6,7%)	65 (39,4%)
Хирургия в сочетании ТАХЭ	4 (2,4%)	20 (12,1%)	7 (4,2%)	31 (18,8%)
ТАХЭ	9 (5,5%)	17 (10,3%)	8 (4,8%)	34 (20,6%)
Лекарственное лечение	9 (5,5%)	16 (9,7%)	10 (6,1%)	35 (21,2%)
Итого	36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

У большинства больных всех исследуемых групп – 129 (78,2%) – степень злокачественности первичной опухоли соответствовала G1–G2.

Таким образом, выполнение ТАХЭ в качестве метода прямого противоопухолевого воздействия в большинстве случаев (20,6–34%) было показано при нерезектабельных метастазах НЭО пищеварительной системы в печени. Кроме того, в 8 случаях проведенная ТАХЭ позволила в дальнейшем выполнить резекцию печени. ТАХЭ явилась альтернативным интервенционным вмешательством при нерезектабельных метастазах НЭО пищеварительной системы в печени, направленным на улучшение качества жизни больных, даже перед операцией для уменьшения размера опухоли. Проведение

химиоэмболизаций в режиме «on demand» (только при росте метастатических очагов и/или усилении карциноидного синдрома) обеспечило уменьшение выраженности карциноидного синдрома при НЭО пищеварительной системы и позволило осуществлять локальный контроль. Важно отметить, что ТАХЭ проводилась в составе комбинированного лечения в сочетании с химиотерапевтическим системным воздействием.

## **2.6 Лекарственная терапия аналогами соматостатина больных с метастазами НЭО в печени**

Лекарственная терапия аналогами соматостатина была назначена 84 пациентам (50,9%). Определение степени злокачественности (G) первичной НЭО проведено всем 84 больным: G1 – 23 (27,4%), G2 – 49 (58,3%), G3 – 12 (14,3%). Распределение больных (n=165) по наличию/отсутствию лекарственной терапии аналогами соматостатина в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 30.

**Таблица 30** – Распределение больных (n=165) по наличию/отсутствию лекарственной терапии аналогами соматостатина в зависимости от степени злокачественности первичного очага.

<b>лекарственная терапия аналогами соматостатина</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 % N (%)</b>	<b>G3 % N (%)</b>	<b>Итого</b>
Была	23 (13,9%)	49 (29,7%)	12 (7,3%)	84 (50,9%)
Нет	13 (7,9%)	44 (26,7%)	24 (14,5%)	81 (49,1%)
Итого	36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

Как уже отмечалось, у 51 пациента из 165 (30,9%) выявлен карциноидный синдром, 42 пациентам (82,4%) назначена лекарственная терапия аналогами соматостатина. Распределение больных (n=51) с карциноидным синдромом по наличию/отсутствию биотерапии в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 31.

**Таблица 31** – Распределение больных (n=51) с карциноидным синдромом по наличию/отсутствию лекарственной терапии аналогами соматостатина в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>лекарственная терапия аналогами соматостатина</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Была	15 (29,4%)	26 (51,0%)	1 (2,0%)	42 (82,4%)
Нет	1 (2,0%)	6 (11,8%)	2 (3,9%)	9 (17,6%)
Итого	16 (31,4%)	32 (62,7%)	3 (5,9%)	51 (100%)

Из 138 пациентов (30,9%) с хирургическим вмешательством 65 пациентам (47,1%) назначена лекарственная терапия аналогами соматостатина. Распределение больных (n=138) с хирургическим вмешательством по наличию/отсутствию лекарственной терапии аналогами соматостатина в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 32.

**Таблица 32** – Распределение больных (n=138) с хирургическим вмешательством по наличию/отсутствию лекарственной терапии аналогами соматостатина в зависимости от степени злокачественности первичного очага

<b>Хирургическое вмешательство</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Итого</b>
Было	22 (15,9%)	37 (26,8%)	6 (4,3%)	65 (47,1%)
Нет	7 (5,1%)	46 (33,3%)	20 (14,5%)	73 (52,9%)
Итого	29 (21,0%)	83 (60,1%)	26 (18,8%)	138 (100%)

## **2.7 Лечение карциноидного синдрома с метастазами НЭО в печени**

При постановке диагноза в 51 (30,9%) случае отмечался карциноидный синдром. Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по выявлению карциноидного синдрома в зависимости от степени злокачественности представлено в таблице 33.



**Таблица 33** – Распределение больных (n=165) с метастазами в печени НЭО пищеварительной системы по выявлению карциноидного синдрома в зависимости от степени злокачественности.

<b>Выявление карциноидного синдрома</b>	<b>G1 N (%)</b>	<b>G2 N (%)</b>	<b>G3 N (%)</b>	<b>Вся группа N=165 (%)</b>
Был	16 (48,1%)	32 (28,6%)	3 (11,5%)	51 (30,9%)
Нет	20 (51,9%)	61 (71,4%)	33 (88,5%)	114 (69,1%)
Итого	36 (21,8%)	93 (56,4%)	36 (21,8%)	165 (100%)

Для купирования карциноидного синдрома в 1-й группе – 14 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение (в разном объеме), из них 13 – выполнены радикальная резекция, 1 – циторедукция с сочетанием аналогов соматостатина. В 2-й группе – 12 пациентам применялось комбинированное лечение в виде хирургического и рентгенэндоваскулярного (ТАХЭ) лечения. В 3-й группе – 12 пациентам выполнялось рентгенэндоваскулярное воздействие (ТАХЭ) на метастазы в печени, из них 6 пациентам – в сочетании с назначением аналогов соматостатина, остальным 6 пациентам – в сочетании с назначением системной химиотерапии. В 4-й группе – 13 пациентам проведено только лекарственное лечение (аналогами соматостатина).

## **2.8 Методы статистического анализа данных**

Математический анализ полученных результатов проводился с использованием статистических программ SPSS 10.0 for Windows и Microsoft® Office Access 2010. Рассчитывалось среднее значение показателей, стандартная ошибка среднего, медиана. Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах определялась по тесту Краскела – Уоллиса (различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ). Анализ актуальной выживаемости, построение кривых выживаемости проводились методом Каплан – Майера. Достоверность различий в выживаемости оценивалась с помощью критерия Wilcoxon и log-rank теста. Значимость различий при использовании двух методов считалась достоверной при допустимой вероятности ошибки 0,05.

Произведен анализ факторов, влияющих как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения пациентов НЭО пищеварительной системы. К непосредственным результатам отнесен такой основной прогностический показатель, как послеоперационные осложнения. При изучении отдаленных результатов основными показателями являлись общая и безрецидивная (до прогрессирования) 5-летняя выживаемость, определяемые как отношение числа переживших момент времени к объему выборки и времени от начала заболевания до прогрессирования. Все вышеописанные показатели отдельно оценивались в анализируемых группах. Длительность периода до прогрессирования считалась как время от проведения хирургического лечения до возникновения прогрессирования в месяцах. Непосредственные и отдаленные результаты проанализированы в зависимости от влияния на них различных прогностических клинико-морфологических и лечебных факторов:

- клинико-морфологических: пол, возраст, клиническое проявление, локализация и распространенность первичного очага, периневральная и сосудистая инвазия, метастазы в лимфатических узлах стадия заболевания, характеристики метастатического поражения печени (время проявления, объем, количество и размер), внепеченочные метастазов;

- лечебных (хирургических): характер и объем перенесенного хирургического вмешательства, осложнения послеоперационного периода;

- лечебные (рентгенэндоваскулярные): характер и объем перенесенного рентгенэндоваскулярного вмешательства, осложнения послеоперационного периода.

### ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В исследовании проведен анализ непосредственных результатов хирургического лечения 138 пациентов НЭО пищеварительной системы, которым были выполнены оперативные вмешательства разного объема первичного очага и метастазов в печени. Послеоперационные осложнения возникли у 80 (58,0%) больных. Данные о характере и частоте отдельных осложнений во всей группе исследования представлены в таблице 34.

**Таблица 34** – Характер и частота послеоперационных осложнений у всей группы пациентов после хирургического лечения по поводу НЭО пищеварительной системы с метастазами в печени

Осложнения	N (%)
Панкреатический свищ	29 (36,3%)
Гастростаз (анастомозит)	15 (18,8%)
Кровотечения	7 (8,8%)
Несостоятельность гепатикоэнтероанастомоза	5 (6,3%)
Раневая инфекция (нагноение раны)	5 (6,3%)
Панкреатогенный сахарный диабет	4 (5,0%)
Тромбозы магистральных сосудов	4 (5,0%)
Толстокишечная непроходимость	2 (2,5%)
Панкреанекроз	2 (2,5%)
Тонкокишечный свищ	1 (1,3%)
Гематома подпеченочного пространства	1 (1,3%)
Парапанкреатический абсцесс	1 (1,3%)
Поддиафрагмальный абсцесс	1 (1,3%)
Печеночная недостаточность	1 (1,3%)
Лимфорей	1 (1,3%)
Тонкокишечная непроходимость	1 (1,3%)
Всего	80 (100,0%)

Послеоперационной летальности отмечено не было. Осложнения хирургического лечения были ассоциированы, главным образом, с удалением первичного очага. Частота отдельных осложнений значительно варьировала по

частоте встречаемости и виду, напрямую зависела от объема операции. Наиболее грозные осложнения, такие как тромбоз сосудистых соустьев, панкреонекроз, парапанкреатический абсцесс, печеночная недостаточность, лимфорейя (после ГПДР с расширенной лимфодиссекцией) развивались у больных после комбинированных, расширенных и симультанных операций.

В таблице 35 представлен характер послеоперационных осложнений в группе комбинированных операций.

**Таблица 35** – Характер послеоперационных осложнений в группе комбинированных и симультанных операций

<b>Характер осложнений</b>	<b>N (%)</b>
Панкреатический свищ	26 (38,8%)
Гастростаз (анастомозит)	12 (17,9%)
Кровотечения	6 (9,0%)
Несостоятельность гепатикоэнтероанастомоза	5 (7,5%)
Раневая инфекция (нагноение раны)	4 (6,0%)
Панкреатогенный сахарный диабет	4 (6,0%)
Тромбозы магистральных сосудов	4 (6,0%)
Толстокишечная непроходимость	2 (3,0%)
Панкреанекроз	2 (3,0%)
Печеночная недостаточность	1 (1,5%)
Лимфорейя	1 (1,5%)
Парапанкреатический абсцесс	1 (1,5%)
Всего	67 (100,0%)

Наиболее частыми осложнениями из них стали панкреатический свищ и гастростаз. В одном наблюдении в указанной группе выявлена несостоятельность гепатикоэнтеросоустья, которая потребовала санационной релапаротомии в связи с желчеистечением в брюшную полость и развитием перитонита.

### **3.1 Непосредственные результаты хирургического лечения больных с метастазами НЭО в печени**

В работе проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с синхронными (n=76) и метакронными (n=20) метастазами в печени, которым выполнены хирургические вмешательства. Во всей исследуемой группе (165 чел.) послеоперационные осложнения развились у 37 (38,5%)

пациентов. Характер осложнений был представлен следующим образом: желчеистечение с последующим формированием желчного свища – 16 (43,2%) случаев, билома поддиафрагмального пространства – 6 (16,2%), гематома подпеченочного пространства – 5 (13,5%), нагноение послеоперационной раны – 2 (5,3%) случая. Все указанные осложнения купированы консервативно, путем адекватного дренирования. Характер и частота осложнений после хирургического лечения пациентов по поводу синхронных метастазов НЭО пищеварительной системы в печени представлены в таблице 36.

**Таблица 36** – Характер и частота осложнений после хирургического лечения пациентов НЭО пищеварительной системы с синхронными и метастазными метастазами в печени

<b>Характер осложнений</b>	<b>Общее число больных (%)</b>	<b>Число осложнений после хирургического лечения по поводу синхронных метастазов в печени</b>	<b>Число осложнений после хирургического лечения по поводу метастазов в печени</b>
Желчеистечение	16 (43,2%)	15	1
Желчный свищ	8 (21,6%)	7	1
Билома поддиафрагмального пространства	6 (16,2%)	4	2
Гематома подпеченочного пространства	5 (13,5%)	4	1
Нагноение п/о раны	2 (5,3%)	1	1
<b>Итого</b>	<b>37 (100%)</b>	<b>31</b>	<b>6</b>

При синхронных метастазах в печени НЭО пищеварительной системы, осложнения после хирургической резекции метастазов были у 31 (40,8%) пациента, а при метастазных метастазах – у 6 (30,0%) пациентов.

Послеоперационные осложнения были проанализированы в соответствии с критериями классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo. Данные представлены в таблице 37.

**Таблица 37** – Распределение послеоперационных осложнений в соответствии с критериями классификации Clavien-Dindo.

<b>Степень</b>		<b>Количество наблюдений (%)</b>
<b>I</b> Терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты. Сюда же относится лечение раневой инфекции		37 (46.3%)
<b>II</b> Требовалось лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания		10 (12.5%)
<b>III</b> Требовалось хирургическое, рентгенологическое, эндоскопическое лечение		30 (37.5%)
<b>IIIa</b>	Вмешательство без общего обезболивания	26 (32.5%)
<b>IIIb</b>	Вмешательство под общим обезболиванием	4 (5.0%)
<b>IV</b> Жизнеугрожающие осложнения потребовавшие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации		3 (3.8%)
<b>IVa</b>	Недостаточность одного органа	2 (2.5%)
<b>IVb</b>	Полиорганная недостаточность	1 (1.3%)
<b>V</b> Смерть больного		0

Исходя из представленных в таблице данных, не смотря на высокий процент осложнений в общей популяции больных – 58,0%, большинство развившихся осложнений соответствовало I-III степени по классификации Clavien-Dindo, потребовавших консервативной терапии, а также применения малоинвазивных эндоскопических и рентгенологических методик и методов эндоскопического гемостаза при кровотечениях из язв ЖКТ, гастроэнтеросоустья, дренирования жидкостных скоплений под рентгеновским контролем при панкреатических свищах, поддиафрагмальных гематомах, панкреонекрозе, поддиафрагмальном абсцессе, тонкокишечном свище и несостоятельности гепатикоэнтеросоустья. IV степень осложнений диагностирована только в 3-х наблюдениях: потребовалась санационная релапаротомия: в двух наблюдения в связи с внутрибрюшным кровотечением на фоне приема антикоагулянтов, в другом в связи с развитием желчного перитонита на фоне несостоятельности гепатикоэнтеросоустья. Послеоперационная летальность – 0%.

### **3.2 Непосредственные результаты рентгенэндоваскулярного лечения больных с метастазами НЭО в печени**

Проанализированные в работе 65 (39,4%) клинических наблюдений больных после рентгенэндоваскулярного лечения показали, что основным осложнением ТАХЭ у пациентов с метастазами НЭО пищеварительной системы в печени явилась постэмболизационная холангиопатия, развившаяся в 7 (10,8%) случаях. В основе ее лежало ишемическое повреждение химиоэмболизирующей смесью, что в сочетании с латентной инфекцией желчных протоков приводило к формированию желчных псевдокист и абсцессов печени. Летальность после артериальной химиоэмболизации составила 1,5%. В раннем послеоперационном периоде умер 1 пациент от септических осложнений, возникших непосредственно после выполнения рентгенэндоваскулярного вмешательства. Причиной холангиогенного сепсиса стали абсцессы печени. Постэмболизационный синдром разной степени выраженности (тошнота, рвота, гипертермия, болевой синдром) отмечался у 60 (93,0%) всех пациентов в первые сутки после вмешательства и требовал симптоматической терапии. Эти проявления являются реакцией организма на ТАХЭ и их корректнее рассматривать как естественное постэмболизационное течение и не относить к разряду осложнений.

### **3.3 Купирование карциноидного синдрома**

У 51 пациента имелись проявления карциноидного синдрома (рис. 2). Из них 26 пациентов были оперированы (перенесли резекцию печени в разных объемах). В 13 (50,0%) случаях после резекции карциноидный синдром был купирован; 12 пациентам после операции на печени потребовалось дополнительное выполнение ТАХЭ, что оказалось эффективным: проявления карциноидного синдрома купированы; 1 пациенту после назначения аналога соматостатина купирован карциноидный синдром, остальные 25 пациентов получали аналог соматостатина. 12 пациентам также потребовалось дополнительное проведение ТАХЭ, которое также имело клинический эффект.

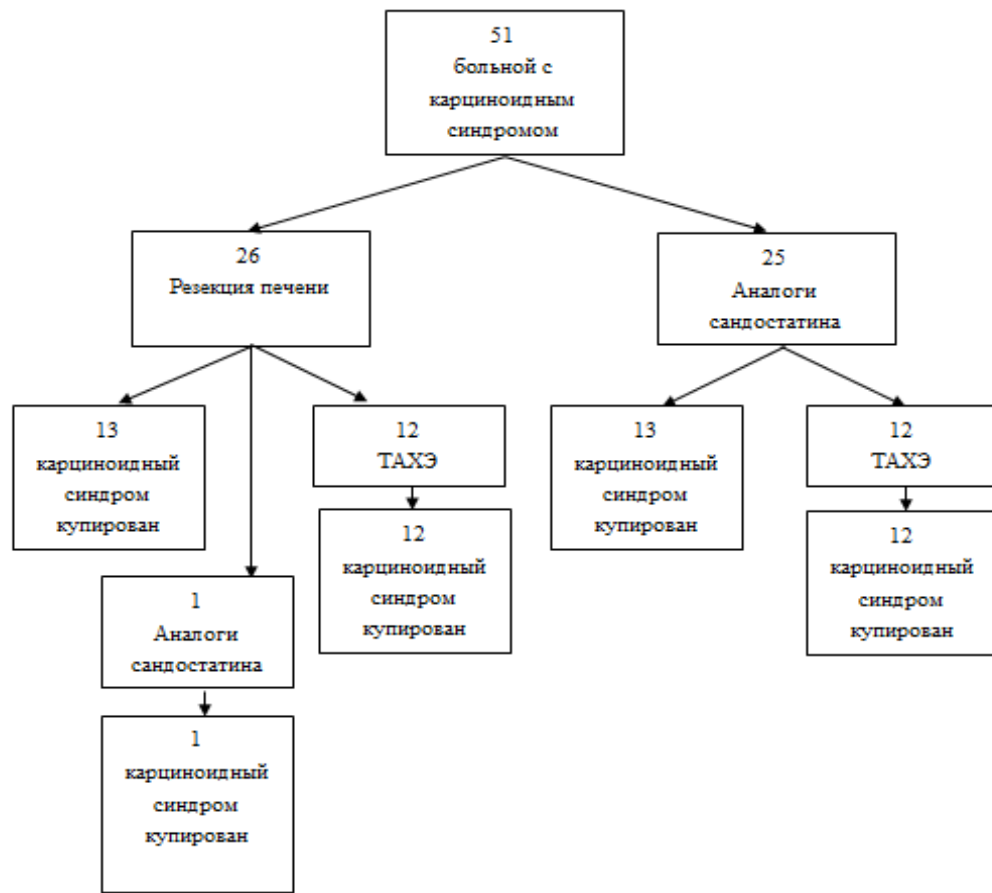


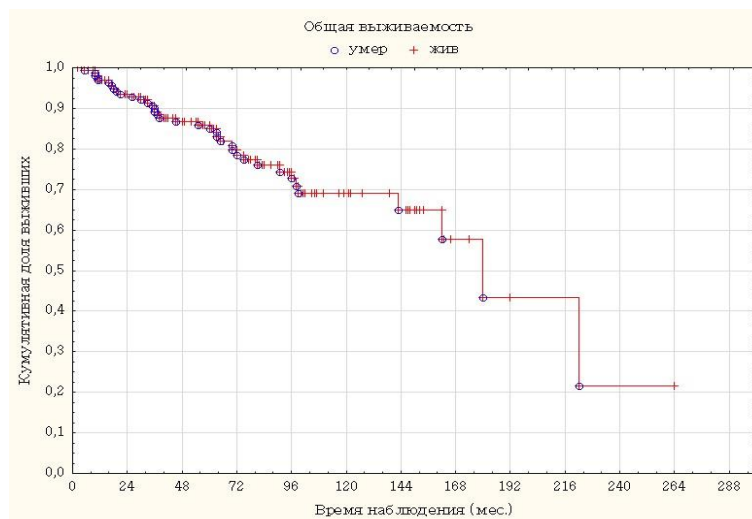
Рисунок 2 – Купирование карциноидного синдрома



## ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В представленной работе проанализирована выживаемость больных ( $n=165$ ), которым выполнено лечение по поводу нейроэндокринных опухолей с метастазами в печени за период с 1994 по 2017 годы. Средний срок наблюдения составил  $59,2 \pm 43,6$  мес. (диапазон от 2 до 264 мес.).

Показатель общей 5-летней выживаемости среди всех 165 пациентов НЭО пищеварительной системы после впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли составил  $85,0 \pm 3,1\%$  (медиана 172 мес.) (рис. 3).

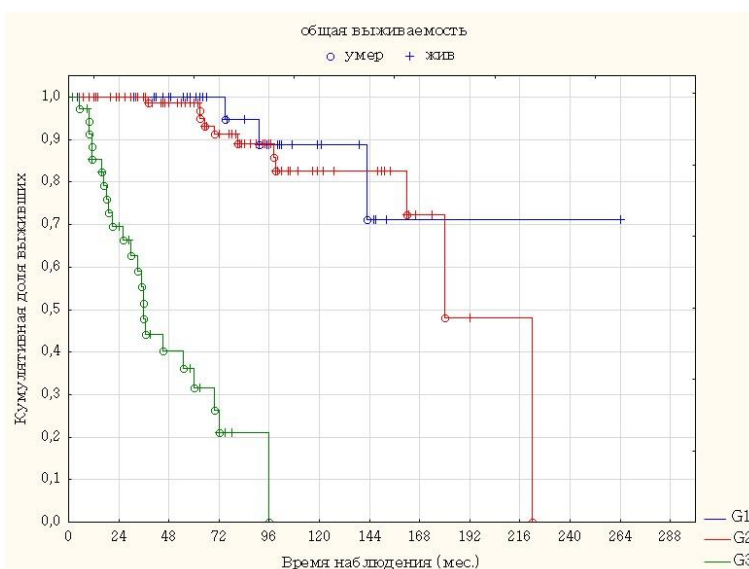


**Рисунок 3** – Общая выживаемость всех 165 пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени после первичного диагноза

В группах пациентов G1 и G2 уровень 5-летней общей выживаемости после впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли была достигнут в 95,0% случаев. В группе пациентов G3 этот показатель оказался наиболее низким – 31,6%. Данные общей выживаемости всех 165 пациентов в зависимости от степени злокачественности представлены в таблице 38 и на рисунке 4.

**Таблица 38** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от степени злокачественности

<b>G</b>	<b>Число больных</b>	<b>5-летняя ОВ (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
G1	36	94,7±5,1	Не достигнута
G2	93	96,7±2,2	
G3	36	31,6±9,0	38



**Рисунок 4** – Общая выживаемость всех 165 пациентов в зависимости от степени злокачественности

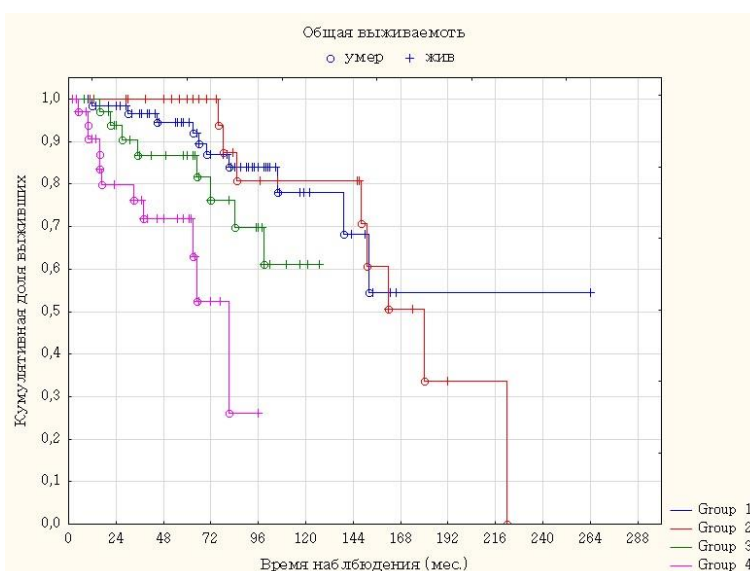
По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости между пациентами категорий G1/G3 ( $p=0,0001$ ), то же – между пациентами категорий G2/G3 ( $p=0,0001$ ). Статистически достоверной разницы между общей 5-летней выживаемостью пациентов НЭО пищеварительной системы G1/G2 достигнуто не было ( $p=0,433$ ).

В таблице 39 и на рисунке 5 представлены данные общей выживаемости всех 165 пациентов в зависимости от варианта лечения.

**Таблица 39** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от варианта лечения

<b>Вариант лечения</b>	<b>N</b>	<b>5-летняя ОВ (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
Группа 1	65	92,0±3,9	Не достигнута
Группа 2	31	93,8±6,1	160
Группа 3	34	81,6±7,6	Не достигнута
Группа 4	35	62,8±11,3	82

По результатам проведенного анализа в общей группе из 165 больных наибольшая 5-летняя выживаемость, в зависимости от варианта лечения, была достигнута в группах пациентов, перенесших резекцию печени и резекцию в сочетании с ТАХЭ (группы 1 и 2), – 92,0% и 93% соответственно. 5-летняя выживаемость после только ТАХЭ (группа 3) составила 81,6%. Наиболее низкий показатель общей 5-летней выживаемости – 62,8% – оказался в группе 4 (лекарственное лечение). Получено достоверное различие в общей 5-летней выживаемости между пациентами групп 2 и 3 ( $p=0,045$ ), групп 3 и 4 ( $p=0,046$ ); статистически значимого различия между пациентами групп 1 и 2 ( $p=0,409$ ) не выявлено.



**Рисунок 5** – Общая выживаемость всех 165 пациентов в зависимости от варианта лечения.

Таким образом, приоритетным методом лечения больных НЭО с изолированным метастатическим поражением печени является хирургическое удаление первичного очага с последующей резекцией печени. При наличии нерезектабельных метастазов в печени после удаления первичного очага, целесообразно назначение ТАХЭ печени.

#### 4.1 Отдаленные результаты лечения больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от клинико-морфологических факторов

##### 4.1.1 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от локализации первичного очага

В работе проанализирована общая 5-летняя выживаемость всех 165 больных НЭО пищеварительной системы в зависимости от локализации первичного очага. Так как наибольшее количество больных были с заболеванием поджелудочной железы (86 из 165), тонкой кишки (52 из 165) и толстой кишки (20 из 165), то сравнение общей выживаемости проводилось между этими группами и представлено в таблице 40.

**Таблица 40** – Общая выживаемость всех 165 пациентов в зависимости от локализации первичного очага

Локализация		N (%)		5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Желудок		-	7 (4,3%)	50,0±20,4%	36
Поджелудочная железа	Головка	35 (21,2%)	86 (52,1%)	86,5±4,0%	180
	Тела и хвоста	51 (30,9%)			
Тонкая кишка	Подвздошная кишка	31 (18,8%)	52 (31,5%)	89,6±4,9%	Не достигнута
	Тощая кишка	18 (10,9%)			
	12-перстная кишка	3 (1,8%)			
Толстая кишка	Аппендикс	3 (1,8%)	20 (12,1%)	73,3±10,2%	162
	Слепая кишка	9 (5,5%)			
	Ободочная кишка	3 (1,8%)			
	Прямая кишка	5 (3,0%)			
Всего		165 (100%)		85,0±3,1%	172

Наибольший уровень общей 5-летней выживаемости в зависимости от локализации первичной опухоли было достигнуто у пациентов с НЭО тонкой кишки (всего 52 пациента) – 89,6%. 5-летняя выживаемость пациентов с метастазами НЭО поджелудочной железы и толстой кишки составила 86,5% и

73,3% соответственно. Наиболее низким этот показатель оказался у пациентов с метастазами НЭО желудка – 50,0%. Выявлена статистически значимая разница в общей 5-летней выживаемости между пациентами с НЭО поджелудочной железы и пациентами с НЭО тонкой кишки ( $p=0,049$ ) и между пациентами с НЭО тонкой кишки и пациентами с НЭО толстой кишки ( $p=0,038$ ).

Таким образом, общая 5-летняя выживаемость больных с метастазами НЭО в печени коррелировала с локализацией первичного очага. Прогностически более благоприятное течение заболевания отмечено среди пациентов с НЭО тонкой кишки и поджелудочной железы. При НЭО толстой кишки общая выживаемость существенно хуже. Во всех случаях, за исключением больных с НЭО желудка, различие в выживаемости статистически достоверно.

Минимальный показатель общей 5-летней выживаемости отмечен в небольшой группе больных с НЭО желудка (7 пациентов). Ввиду малого количества наблюдений этот показатель не имеет статистической значимости, однако учитывая тот факт, что из 7 пациентов в 4 случаях (57,1%) степень злокачественности первичной опухоли определялся как G3, можно предположить, что эта характеристика в большей степени определяет прогноз этих пациентов.

#### **4.1.2 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от стадии заболевания**

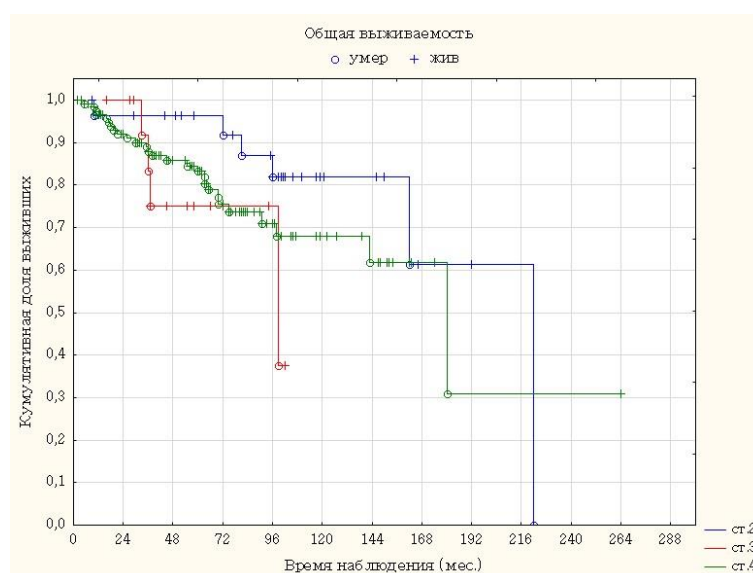
В работе проанализирована общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от стадии заболевания, установленной при первичной клинической диагностике. Из всех 165 пациентов у 121 (73,3%) была диагностирована IV стадия заболевания. Стадия II – в 29 (17,6%), стадия III – в 15 случаях (9,1%). Данные общей выживаемости всех 165 больных в зависимости от стадии заболевания представлены в таблице 41 и на рисунке 6.

Как видно из таблицы, существенного различия в общей 5-летней выживаемости и медиане общей выживаемости между группами больных II и IV стадии не выявлено. Более того, при сравнении общей 5-летней выживаемости и медианы общей выживаемости в группах больных III и IV стадий эти показатели

оказались выше при IV стадии заболевания, что может быть объяснено как статистической нерепрезентативностью этой группы, так и тем фактом, что почти у 40,0% больных этой группы (стадия III) первичная опухоль имела высокий индекс пролиферативной активности (G3).

**Таблица 41** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от стадии заболевания

Стадия	N (%)	5-летняя ОВ(%)	Медиана (мес.)
I	0 (-)	-	-
II	29 (17,6%)	91,8±5,6%	222
III	15 (9,1%)	75,0±12,5%	99
IV	121 (73,3%)	83,2±3,8%	181



**Рисунок 6** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от стадии заболевания

На основании проведенного анализа и представленных данных в исследуемых группах больных не были получены статистически достоверные результаты общей 5-летней выживаемости в зависимости от стадии заболевания ( $p=0,202$ ).

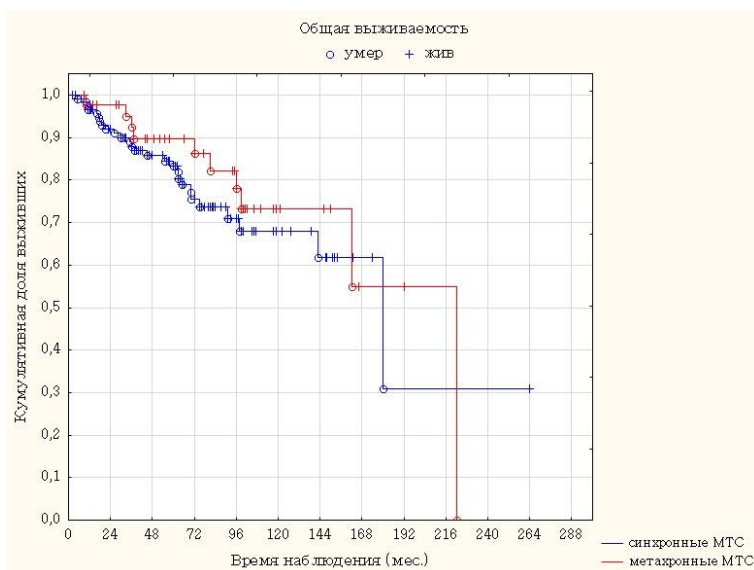
#### **4.1.3 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от времени выявления метастатического поражения печени**

В работе проанализирована общая выживаемость всех 165 больных в

зависимости от времени выявления метастатического поражения печени после первичного диагноза первичного очага. Как уже отмечалось ранее, синхронные метастазы в печени, выявленные при первичной диагностике, были у 121 пациента (73,3%), а у 44(26,7%) больных – метакронные – не определяемые при первичной диагностике. Медиана времени возникновения метакронных метастазов в печени составила  $34,5 \pm 25,3$  мес. Данные общей выживаемости всех 165 больных в зависимости от времени выявления метастатического поражения печени представлены в таблице 42 и на рисунке 7 .

**Таблица 42** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от времени выявления метастатического поражения печени

Время выявления МТС поражения печени	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Синхронные МТС	121 (73,3%)	$83,2 \pm 3,8\%$	181
Метакронные МТС	44 (26,7%)	$86,2 \pm 5,9\%$	220



**Рисунок 7** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от времени выявления метастатического поражения печени

Таким образом, общая 5-летняя выживаемость пациентов с НЭО при синхронном и метакронном метастатическом поражением печени составила  $83,2 \pm 3,8\%$  и  $86,2 \pm 5,9\%$  соответственно, т.е. существенно не отличалась. Однако статистически достоверного различия в общей 5-летней выживаемости в

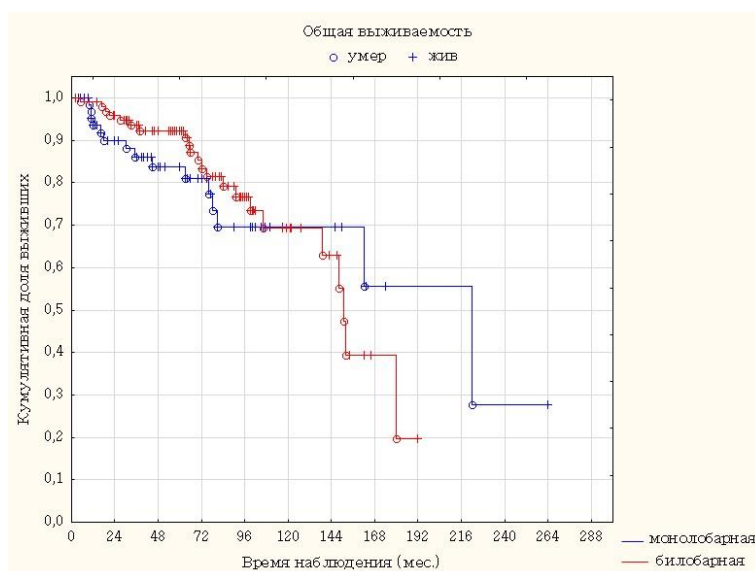
зависимости от времени выявления метастатического поражения печени получено не было ( $p=0,252$ ).

#### 4.1.4 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от объема метастатического поражения печени

В работе проанализирована общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от объема метастатического поражения в печени. Всего у 99 (60,0%) пациентов были билобарные метастазы в печени, и у 66 (40,0%) – монолобарные. Данные общей выживаемости всех 165 больных в зависимости от объема метастатического поражения печени представлены в таблице 43 и на рисунке 8.

**Таблица 43** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от объема метастатического поражения в печени

Объем метастатического поражения	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Монолобарная	66 (40,0%)	82,1±5,5%	221
Билобарная	99 (60,0%)	85,4±3,8%	151



**Рисунок 8** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от объема метастатического поражения печени

Как видно из таблицы, общая 5-летняя выживаемость всех 165 больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от объема метастатического поражения в печени не отличалась. 5-летняя выживаемость пациентов с монолобарным



поражением печени и билобарным поражением печени составила  $82,1 \pm 5,5\%$  и  $85,4 \pm 3,8\%$  соответственно.

На основании проведенного анализа и представленных данных в исследуемых группах больных не были получены статистически достоверные результаты общей 5-летней выживаемости в зависимости от объема метастатического поражения печени ( $p=0,189$ ).

#### **4.1.5 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от количества метастатического поражения печени**

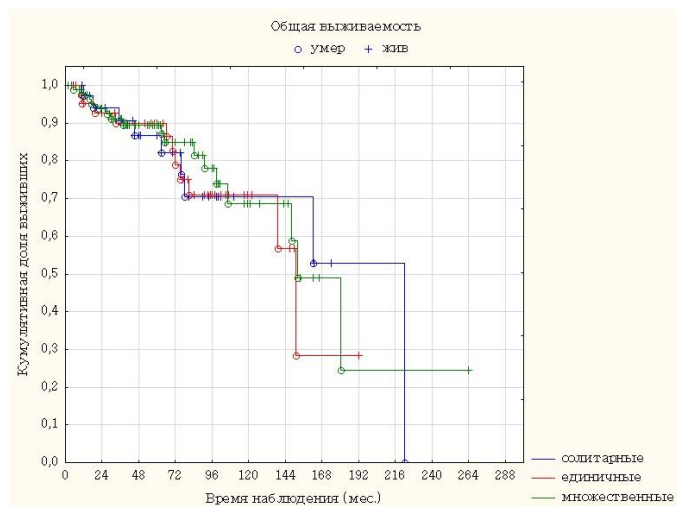
В работе проанализирована общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от количества метастатического поражения в печени. Всего у 84 (50,9%) пациентов были множественные метастазы в печени, у 43 (26,1%) – единичные, у 38 (23,0%) – солитарные. Данные общей выживаемости всех 165 больных в зависимости от количества метастатического поражения печени представлены в таблице 44 и на рисунке 9.

**Таблица 44** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от количества метастатического поражения в печени

<b>Количество метастазов в печени</b>	<b>N (%)</b>	<b>5-летняя ОВ (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
Солитарные	38 (23,0%)	$82,3 \pm 7,3\%$	222
Единичные	43 (26,1%)	$89,8 \pm 6,8\%$	150
Множественные	84 (50,9%)	$89,9 \pm 5,2\%$	150

Общая 5-летняя выживаемость пациентов, в зависимости от количества метастатических узлов в печени – солитарное, единичное, множественное поражение печени, составила  $82,3 \pm 7,3\%$ ,  $89,8 \pm 6,8\%$  и  $89,9 \pm 5,2\%$ , соответственно.

Представленные в таблице данные свидетельствуют об отсутствии статистически достоверного различия в показателях общей 5-летней выживаемости в группе 165 больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от количества метастатического поражения в печени. ( $p=0,938$ ).



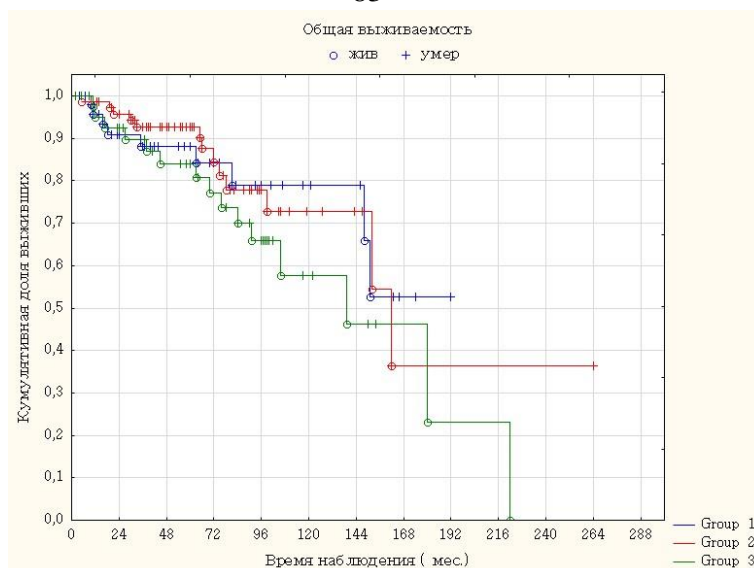
**Рисунок 9** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от количества метастатического поражения печени

#### **4.1.6 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от размера максимального очага метастатического поражения печени**

В работе проанализирована общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от количества метастатического поражения в печени. Всего у 49 (29,7%) пациентов был максимальный размер очага метастазов в печени меньше 2 см, у 73 (44,2%) – от 2 до 5 см, у 43 (26,1%) – больше 5 см. Данные общей выживаемости всех 165 больных в зависимости от размера максимального очага метастатического поражения печени представлены в таблице 45 и на рисунке 10.

**Таблица 45** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от размера максимального очага метастатического поражения в печени

<b>Размер максимального очага (см)</b>	<b>N (%)</b>	<b>5-летняя ОВ (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
Группа 1: <2	49 (29,7%)	84,3±6,1%	Не достигнуто
Группа 2: 2–5	73 (44,2%)	90,1±3,9%	163
Группа 3: >5	43 (26,1%)	80,7±6,6%	140



**Рисунок 10** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от размера максимального очага метастатического поражения в печени

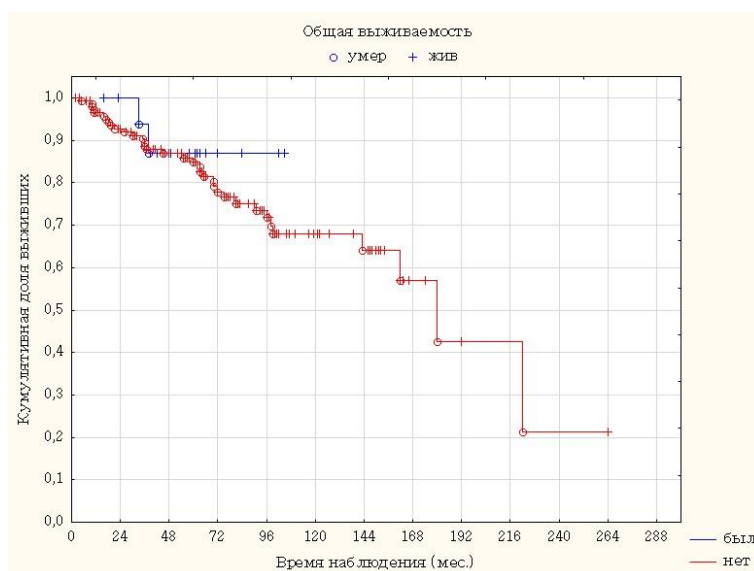
Анализ общей 5-летней выживаемости 165 больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от максимального размера метастатического очага продемонстрировал отсутствие таковой зависимости. Несмотря на различие в уровне 5-летней выживаемости пациентов в зависимости от максимального размера опухолевых узлов в печени:  $84,3 \pm 6,1\%$  (при диаметре опухолей до 2 см),  $90,1 \pm 3,9\%$  (от 2 до 4 см) и  $80,7 \pm 6,6\%$  (при опухолях более 4 см), представленные данные в исследуемой группе больных не были статистически достоверными ( $p=0,454$ ).

#### **4.1.7 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от наличия/отсутствия внепеченочных метастазов**

В работе проанализирована общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от наличия/отсутствия внепеченочных метастазов. Всего из 165 больных внепеченочные метастазы были диагностированы у 18 (10,9%) пациентов. Данные общей выживаемости всех 165 больных в зависимости от наличия/отсутствия внепеченочных метастазов представлены в таблице 46 и на рисунке 11.

**Таблица 46** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от наличия/отсутствия внепеченочных метастазов

Внепеченочные метастазы	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Были	18 (10,9%)	88,3±11,2%	Не достигнуто
Нет	147 (89,1%)	84,8±3,2%	181



**Рисунок 11** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от наличия/отсутствия внепеченочных метастазов

По результатам проанализированных данных не получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости между пациентами с наличием внепеченочных метастазов и без них ( $p=0,513$ ).

Таким образом, общая 5-летняя выживаемость пациентов с метастазами НЭО в печени в зависимости от наличия/отсутствия внепеченочных метастазов не отличалась и составила  $88,3\pm 11,2\%$  и  $84,8\pm 3,2\%$ , соответственно.

В немногочисленную группу больных с внепеченочными метастазами вошли 14 пациентов, у большинства из которых (12 чел.) индекс пролиферативной активности первичной опухоли был G1 либо G2 (G1 – 5, G2 – 7, G3 – 2 случая). 2 пациента умерли: у одного Ki-67 первичной опухоли соответствовал G2 (прожил 37 мес. с момента выявления первичной опухоли), у другого – G3 (прожил 33 мес. с момента выявления первичной опухоли). Остальные 12 пациентов живы до настоящего времени (максимальная

продолжительность жизни с момента выявления первичной опухоли составила 105 мес.).

## **4.2 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от хирургического лечения**

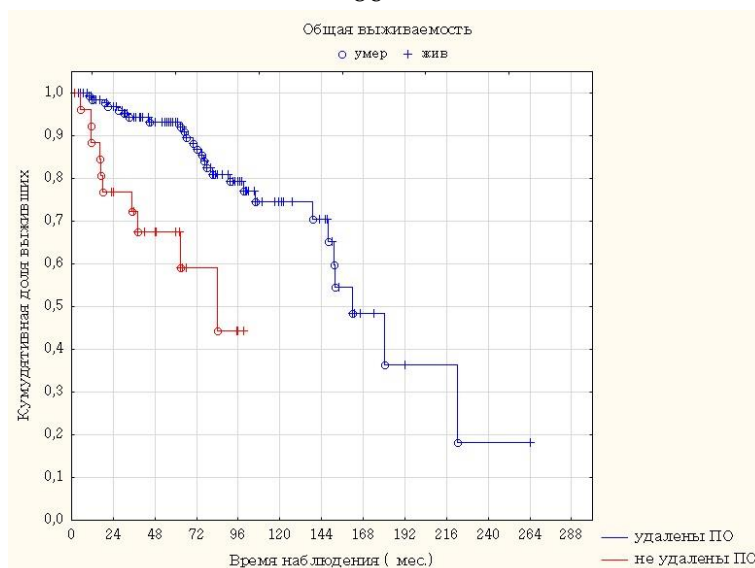
### **4.2.1 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от удаления первичного очага**

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования всех 165 больных в зависимости от удаления первичного очага.

Всего из 165 больных удаление первичного очага выполнено 138 (83,6%) пациентам. В 27 случаях (16,4%) первичный очаг не удалялся. Данные общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования всех 165 больных в зависимости от удаления первичного очага представлены в таблице 47 и на рисунках 12, 13.

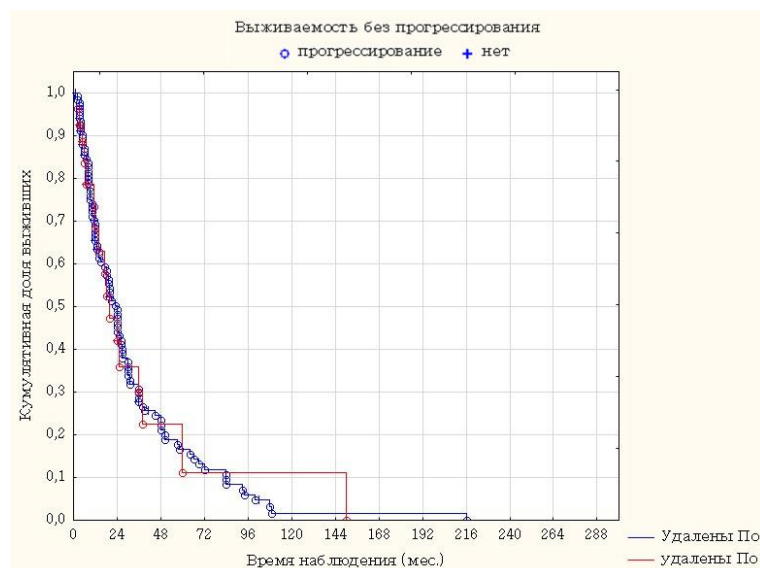
**Таблица 47** – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования всех 165 больных в зависимости от удаления первичного очага

<b>Хирургическое удаление первичного очага</b>	<b>N (%)</b>	<b>5-летняя ОВ (%)</b>	<b>5-летняя ВБП (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
Да	138 (83,6%)	92,1±2,6%	15,5±3,7%	75
Нет	27 (16,4%)	59,1±11,5%	11,2±9,4%	44



**Рисунок 12** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от удаления первичного очага

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости между пациентами с удаленным первичным очагом и без его удаления ( $p=0,00007$ ). Общая выживаемость пациентов с удалением первичного очага составила  $92,1\pm 2,6\%$ , общая выживаемость пациентов без удаления первичного очага составила  $59,1\pm 11,5\%$ .



**Рисунок 13** – Выживаемость без прогрессирования всех 165 больных в зависимости от удаления первичного очага

Разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования между пациентами с удалением первичного очага и без его удаления статистически недостоверна

( $p=0,956$ ). 5-летняя выживаемость без прогрессирования пациентов с удалением первичного очага составила  $15,5\pm 3,7\%$ , общая выживаемость пациентов без удаления первичного очага составила  $11,2\pm 9,4\%$ .

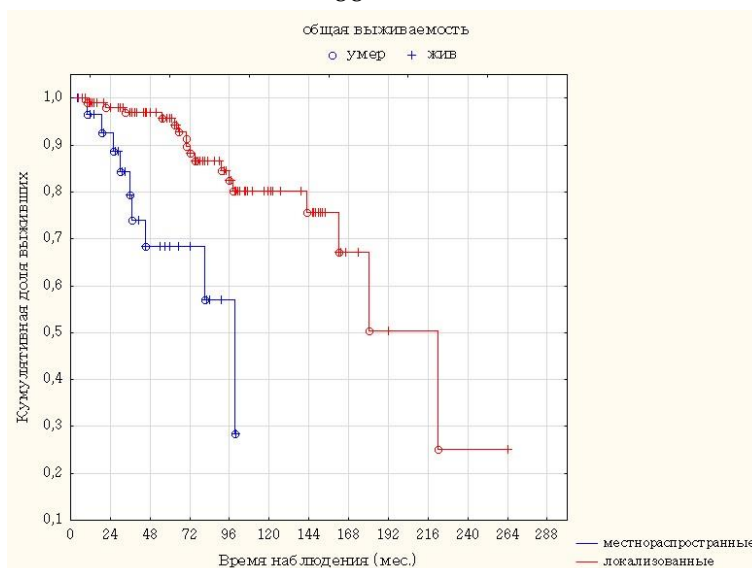
#### **4.2.2 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от распространенности первичного очага**

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 138 (83,6%) больных (исследуемые группы 1, 2, 3а и 4а), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от распространенности первичного очага.

На момент первичной диагностики 108 пациентов (78,3%) из 138 имели локализованный опухолевый процесс, а 30 пациентов (21,7%) – местнораспространенный. Данные общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от распространенности первичного очага, представлены в таблице 48,49 и на рисунках 14, 15.

**Таблица 48** – Общая выживаемость 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от распространенности первичного очага

<b>Распространенность первичного очага</b>	<b>№ %</b>	<b>5-летняя ОБ (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
Локализованные формы	108 (78,3%)	$95,7\pm 2,1\%$	181
Местнораспространенные формы	30 (21,7%)	$68,3\pm 10,2\%$	99



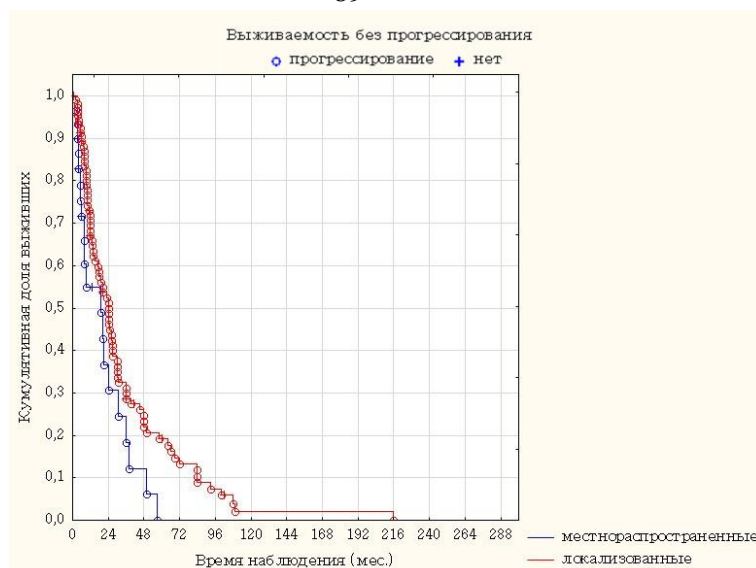
**Рисунок 14** – Общая выживаемость 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от распространенности первичного очага

По результатам представленных данных получено достоверное различие в 5-летней общей выживаемости между пациентами локализованных форм первичного очага и местнораспространенных форм ( $p=0,0005$ ). 5-летняя общая выживаемость пациентов с локализованными формами первичного очага составила  $95,7\pm 2,1\%$ , 5-летняя общая выживаемость пациентов с распространенными формами первичного очага составила  $68,3\pm 10,2\%$ .

**Таблица 49** – Выживаемость без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от распространенности первичного очага

Распространенность первичного очага	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
Локализованные формы	108 (78,3%)	$19,2\pm 4,5\%$	27
Местнораспространенные формы	30 (21,7%)	0%	22





**Рисунок 15** – Выживаемость без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Статистически значимая разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования между пациентами с локализованными и местнораспространенными формами была достигнута ( $p=0,043$ ). 5-летняя выживаемость без прогрессирования пациентов с локализованными формами первичного очага составила  $19,2\pm 4,5\%$ . 5-летняя выживаемость без прогрессирования пациентов с распространенными формами первичного очага составила 0%.

#### **4.2.3 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от наличия или отсутствия перинеуральной и сосудистой инвазии**

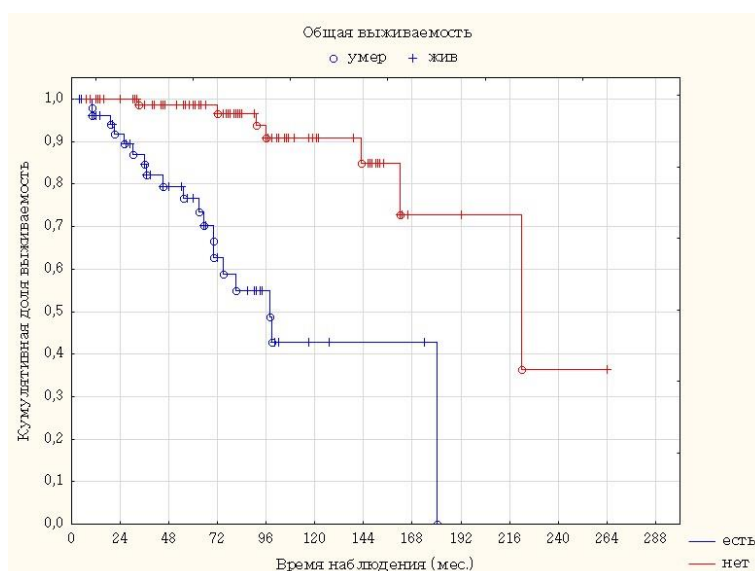
В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 138 (83,6%) больных (исследуемые группы 1, 2, 3а и 4а), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия перинеуральной и сосудистой инвазии.

Всего у 53 (38,4%) пациентов в ходе патоморфологического исследования были выявлены признаки перинеуральной и сосудистой инвазии, у 85 (61,6%) – не

выявлены. Данные общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия или отсутствия периневральной и сосудистой инвазии, представлены в таблицах 50, 51 и на рисунках 16, 17.

**Таблица 50** – Общая выживаемость 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия или отсутствия периневральной и сосудистой инвазии

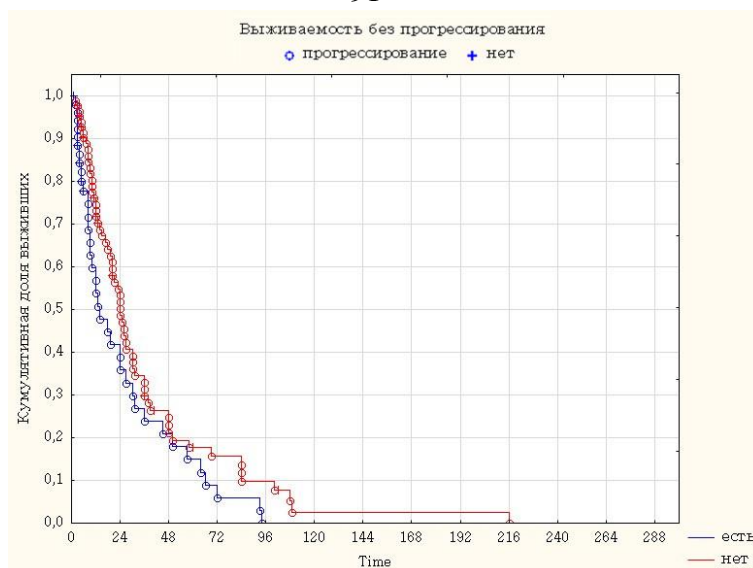
Периневральная и сосудистая инвазия	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Да	53 (38,4%)	73,4±7,1%	97
Нет	85 (61,6%)	96,6±2,4%	220



**Рисунок 16** – Общая выживаемость 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия периневральной и сосудистой инвазии

**Таблица 51** – Выживаемость без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия периневральной и сосудистой инвазии

Периневральная и сосудистая инвазия	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
Да	53 (38,4%)	12,0±5,6%	12
Нет	85 (61,6%)	17,7±4,9%	24



**Рисунок 17** – Выживаемость без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия периневральной и сосудистой инвазии

По результатам представленных данных получено достоверное различие в 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между группами пациентов с наличием периневральной и сосудистой инвазии и без нее ( $p=0,00001$  и  $p=0,031$  соответственно). Общая 5-летняя выживаемость при наличии и отсутствии периневральной и сосудистой инвазии составила  $73,4\pm 7,1\%$  и  $96,6\pm 2,4\%$ , соответственно. 5-летняя выживаемость без прогрессирования при наличии и отсутствии периневральной и сосудистой инвазии составила  $12,0\pm 5,6\%$  и  $17,7\pm 4,9\%$ , соответственно.

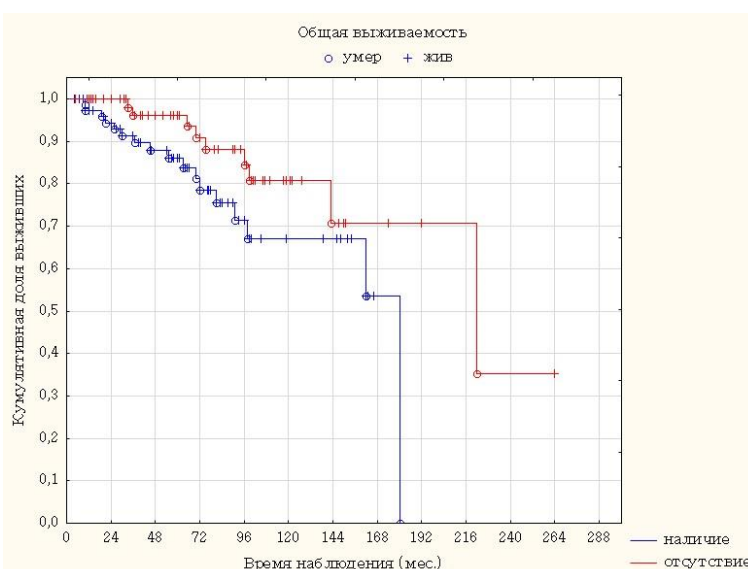
#### **4.2.4 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах**

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 138 (83,6%) больных (исследуемые группы 1, 2, 3а и 4а), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Из 138 пациентов метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 76 (55,1%) пациентов. Данные общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах, представлены в таблицах 52, 53 и на рисунках 18, 19.

**Таблица 52** – Общая выживаемость 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах

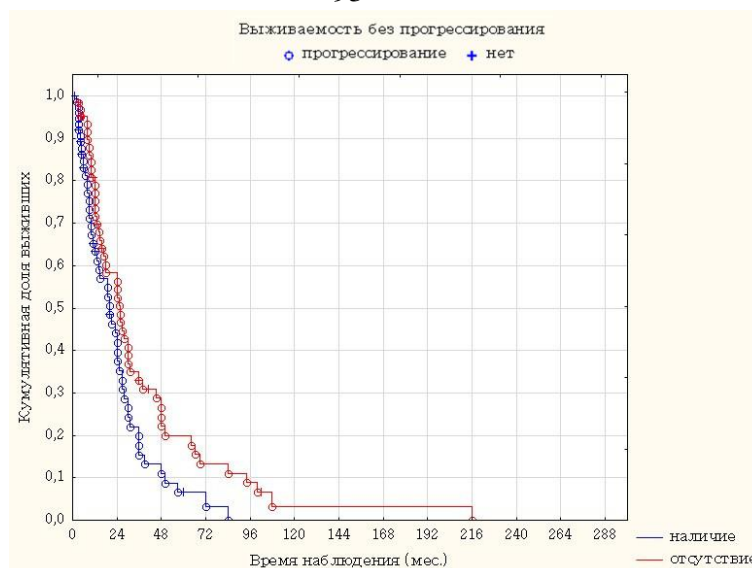
Метастазы в регионарных лимфоузлах	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Да	76 (55,1%)	83,8±4,8%	180
Нет	62 (44,9%)	93,5±3,7%	222



**Рисунок 18** – Общая выживаемость 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах

**Таблица 53** – Выживаемость без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах

Метастазы регионарных в лимфоузлах	N %	5-летняя ВВП (%)	Медиана (мес.)
Да	76 (46,1%)	6,6±3,7%	20
Нет	89 (53,9%)	17,7±5,5%	24



**Рисунок 19** – Выживаемость без прогрессирования 138 больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах

По результатам представленных данных получено достоверное различие в 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между группами пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах и без таковых ( $p=0,049$  и  $p=0,030$  соответственно). Общая 5-летняя выживаемость при наличии и отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах составила  $83,8\pm 4,8\%$  и  $93,5\pm 3,7\%$ , соответственно. 5-летняя выживаемость без прогрессирования при наличии и отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах составила  $6,6\pm 3,7\%$  и  $17,7\pm 5,5\%$ , соответственно.

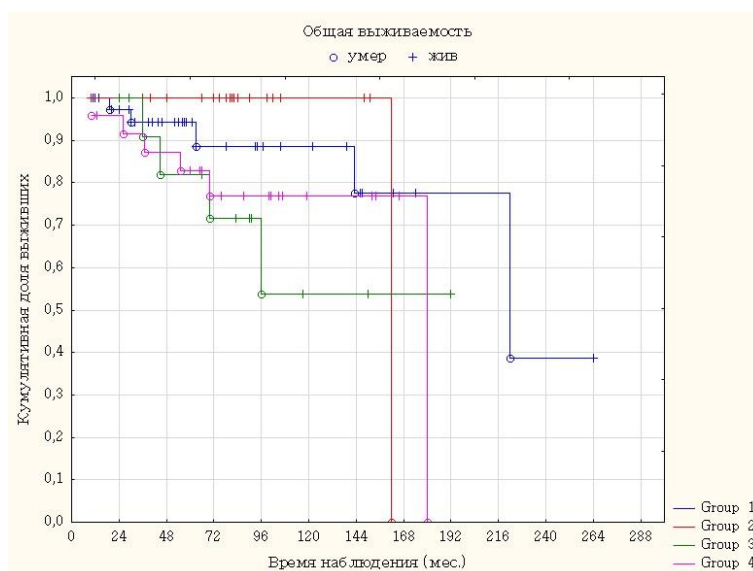
#### **4.2.5 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от объема резекции печени**

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 96 больных (58,1%) с резекцией печени (исследуемые группы 1 и 2) в зависимости от объема резекции печени. Данные общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 96 больных с резекцией печени в зависимости от объема резекции печени представлены в

таблицах 54, 55 и на рисунках 20, 21.

**Таблица 54** – Общая выживаемость 96 больных с резекцией печени в зависимости от объема операции на печени

Объем резекции печени	N (%)	5-летняяОВ (%)	Медиана (мес.)
Атипичная резекция печени (Group 1)	40 (41,7%)	88,6±6,6%	221
Сегмент-бисегментэктомия (Group 2)	19 (19,8%)	Не достигнуто	160
Гемигепатэктомия (Group 3)	13 (13,5%)	71,6±14,0%	Не достигнуто
Гемигепатэктомия + электроэксцизия/РЧА/атипичная резекция оставшейся доли печени (Group 4)	24 (25,0%)	82,8±7,8%	181

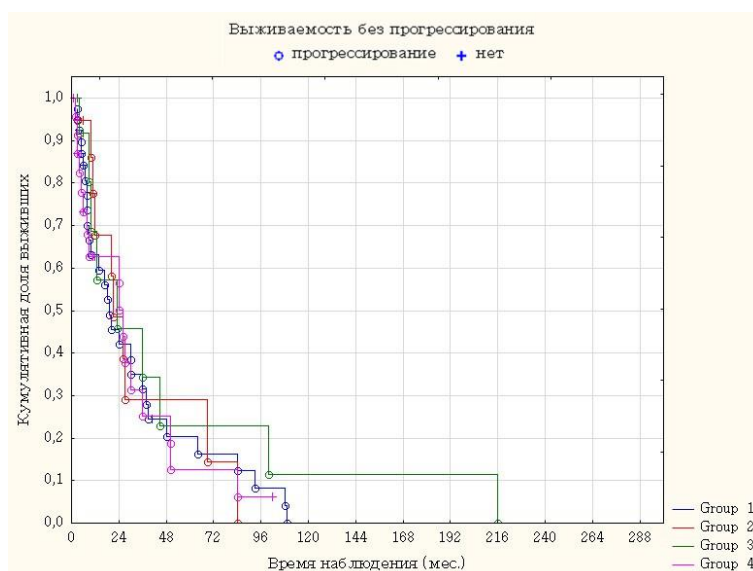


**Рисунок 20** – Общая выживаемость 96 больных с резекцией печени в зависимости от объема операции на печени

Проанализирована общая выживаемость 96 пациентов с резекцией печени в зависимости от объема операции на печени. Статистически значимая разница была достигнута в 5-летней общей выживаемости между пациентами с разными объемами резекции печени: между группами Gr. 2/Gr. 3 ( $p=0,019$ ) и Gr. 2/Gr. 4 ( $p=0,040$ ). Достоверного различия в группах Gr. 1/Gr. 2 ( $p=0,199$ ), Gr. 2/Gr. 3 ( $p=0,252$ ), Gr. 1/Gr. 4 ( $p=0,264$ ), Gr. 3/Gr. 4 ( $p=0,760$ ) получено не было.

**Таблица 55** – Выживаемость без прогрессирования 96 больных с резекцией печени в зависимости от объема операции на печени

Объем резекции печени	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
Атипичная резекция печени (Group 1)	40 (41,7%)	16,4±7,1%	20
Сегмент-бисегментэктомия (Group 2)	19 (19,8%)	14,5±12,4%	22
Гемигепатэктомия (Group 3)	13 (13,5%)	22,9±14,2%	24
Гемигепатэктомия + электроэксцизия/РЧА/атипичная резекция оставшейся доли печени (Group 4)	24 (25,0%)	12,6±8,2%	25



**Рисунок 21** – Выживаемость без прогрессирования 96 больных с резекцией печени в зависимости от объема операции на печени

Проанализирована 5-летняя выживаемость без прогрессирования 96 больных с резекцией печени в зависимости от объема операции на печени. Статистически значимая разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования между пациентами с разными объемами резекции печени не была достигнута ( $p=0,635$ ).

#### **4.2.6 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от радикализма операции на печени**

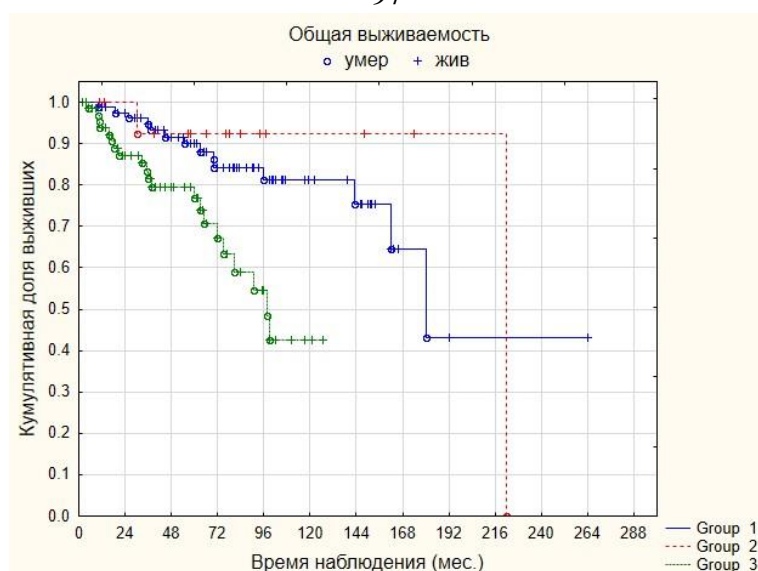
В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования всех 165 больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени в зависимости от радикализма операции на печени.

81 пациенту (49,1%) выполнено радикальное удаление метастазов в печени (исследуемых группах 1а и 2а), 15 пациентам (исследуемых группах 1б и 2б) выполнена циторедукция на метастазы в печени, остальным 69 пациентам (исследуемых группах 3 и 4) не выполнено хирургическое лечение на печени. Данные представлены в таблицах 56, 57 и на рисунках 22, 23.

**Таблица 56** – Общая выживаемость всех 165 больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени в зависимости от радикализма операции на печени

<b>Радикализм операции на печени</b>	<b>N (%)</b>	<b>5-летняя ОВ (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
Радикальное удаление МТС в печени (Group 1)	81 (49,1%)	90,0±3,6%	180
Циторедуктивное удаление МТС в печени (Group2)	15 (9,1%)	91,0±9,5%	222
Не выполнен хирургическое лечение на печени (Group3)	69 (41,8%)	76,8±5,8%	97



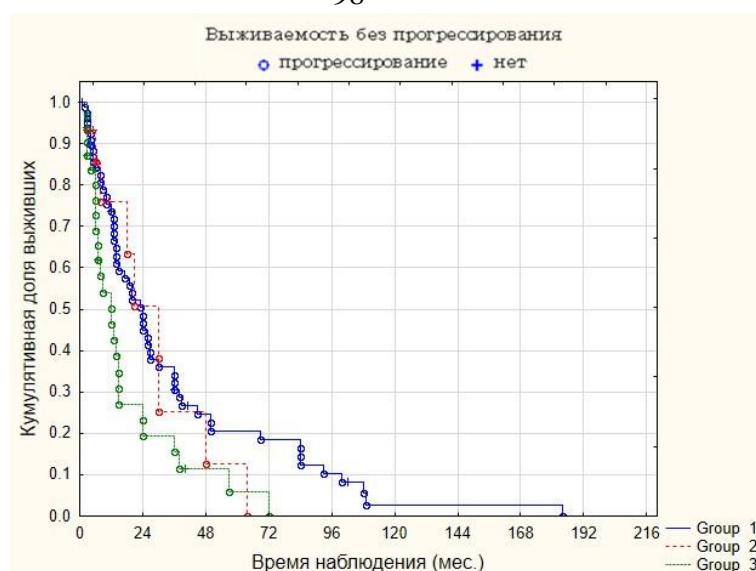


**Рисунок 22** – Общая выживаемость всех 165 больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени в зависимости от метода хирургического лечения на печени или без него

Из 15 пациентов, перенесших циторедуктивные резекции печени, у большинства больных индекс пролиферативной активности первичной опухоли был менее 20% (G1 – 4 пациента, G2 – 8 пациентов). И лишь у 3 больных этот показатель соответствовал G3. Двое больных из 15 умерли через 30 мес. и 222 мес. с момента установления первичного диагноза (G3 и G2 соответственно). До настоящего времени живы 13 пациентов (период наблюдения 11–174 мес.).

**Таблица 57** – Выживаемость без прогрессирования всех 165 больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени в зависимости от радикализма операции на печени

<b>Радикализм операции на печени</b>	<b>N (%)</b>	<b>5-летняя ВБП (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
Радикальное удаление МТС в печени (Group 1)	81 (49,1%)	20,0±4,3%	24
Циторедуктивное удаление МТС в печени (Group 2)	15 (9,1%)	11,4±11,4%	21
Не выполнен хирургическое лечение на печени (Group 3)	69 (41,8%)	6,3±5,4%	12



**Рисунок 23** – Выживаемость без прогрессирования всех 165 больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени в зависимости от радикализма операции на печени

По результатам представленных данных получено достоверное различие в 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между пациентами, оперированными в объеме R0 по поводу метастазов в печени и больными без хирургического удаления метастазов печени ( $p=0,003$  и  $p=0,011$  соответственно). Вместе с тем, не получено достоверного различия между пациентами, перенесшими резекцию печени R0, и пациентами после циторедуктивного удаления метастазов в печени ( $p=0,569$  и  $p=0,902$  для 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования соответственно). Также статистически недостоверным оказалось различие в общей 5-летней выживаемости между пациентами, которым выполнялось циторедуктивное удаление метастазов в печени, и пациентами без хирургического лечения метастазов в печени ( $p=0,077$  и  $p=0,105$  для общей 5-летней выживаемости и выживаемости без прогрессирования соответственно).

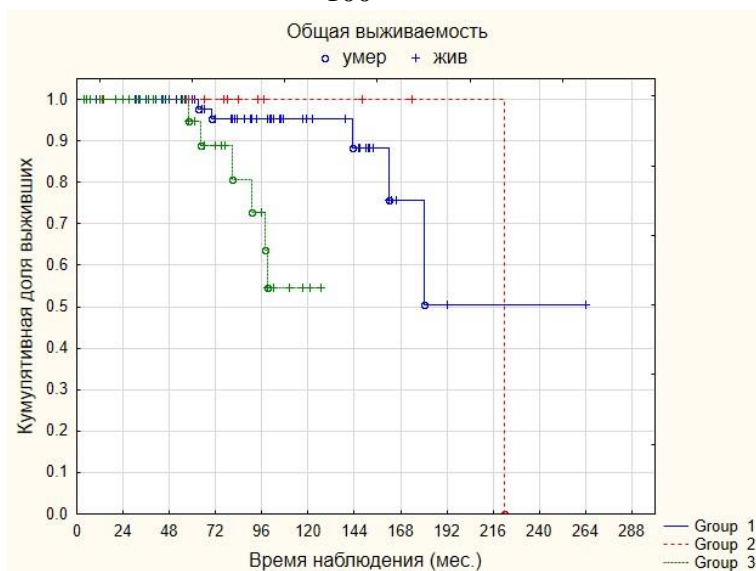
В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 138 больных с удаленным первичным очагом (исследуемые группы 1, 2, 3а и 4а) с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени в зависимости от объема выполненной резекции на печени (R0 – радикальная резекция, R1 и R2 – циторедуктивная резекция). Из 138 (83,6%)

пациентов 81 (58,7%) больному выполнена радикальная резекция печени (по поводу метастазов), 15 (10,9%) больным проведены циторедуктивные вмешательства на печени. 42 (30,4%) больным – хирургические вмешательства на печени не выполнялись.

Проведен анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов в зависимости от радикализма резекции печени и пролиферативной активности первичного очага (в группе больных G1 и G2) – всего 112 (81,2%) пациентов. Из них 66 (58,9%) больным выполнены радикальные операции по поводу метастазов в печени, 12 (10,7%) – циторедуктивные вмешательства, 34 (30,4%) – хирургическое вмешательство на печени не выполнялось. Эти данные представлены в таблицах 58, 59 и на рисунках 24, 25.

**Таблица 58** – Общая выживаемость 112 больных с G1 и G2 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени

<b>Радикализм операции на печени</b>	<b>N (%)</b>	<b>5-летняя ОВ (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
Радикальная резекция печени (Group 1)	66 (58,9%)	97,7±2,2%	181
Циторедуктивная резекция печени (Group 2)	12 (10,7%)	96,4±5,8%	221
Резекция печени не выполнялась (Group 3)	34 (30,4%)	89,1±6,1%	Не достигнуто

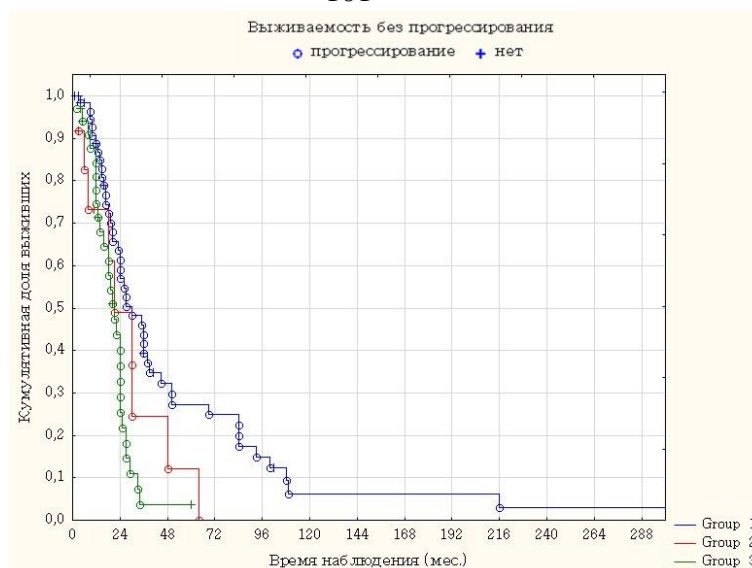


**Рисунок 24** – Общая выживаемость 112 больных с G1 и G2 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени

Статистически значимая разница в общей 5-летней выживаемости достигнута между пациентами Group 1/3 ( $p=0,008$ ) и 2/3 ( $p=0,047$ ). Между пациентами Group 1/2 статистически значимого различия не получено ( $p=0,415$ ) (см. таблицу 59 и рисунок 25).

**Таблица 59** – Выживаемость без прогрессирования 112 больных с G1 и G2 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени

Объем операции на печени	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
Радикальная резекция печени (Group 1)	66 (58,9%)	24,9±6,5%	29
Циторедуктивная резекция печени (Group 2)	12 (10,7%)	12,2±11,4%	21
Резекция печени не выполнялась (Group 3)	34 (30,4%)	3,6±3,6%	20



**Рисунок 25** – Выживаемость без прогрессирования 112 больных с G1 и G2 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени

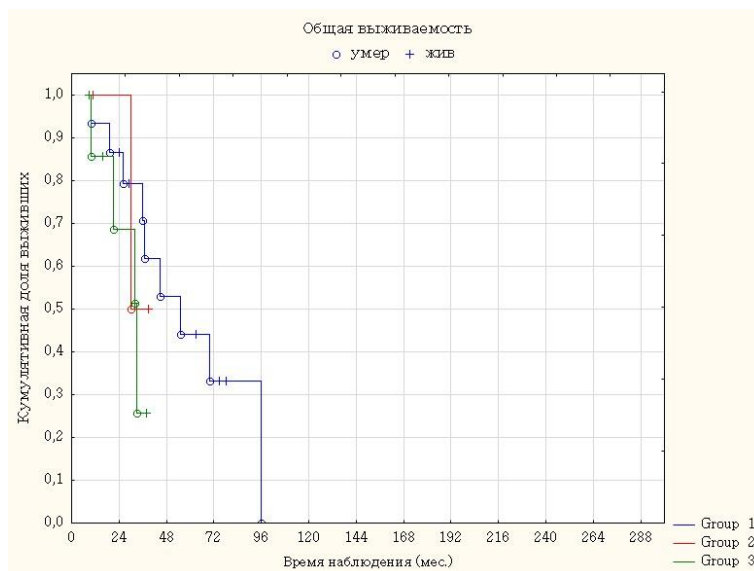
Статистически значимая разница достигнута в 5-летней выживаемости без прогрессирования между пациентами Group 1/3 ( $p=0,004$ ). Различие между пациентами Group 1/2 и 2/3 оказалось статистически незначимым ( $p=0,123$  и  $p=0,761$ ).

**Таблица 60** – Общая выживаемость 26 больных с G3 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени

Объем операции на печени	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Радикальная резекция печени (Group 1)	15 (57,7%)	33,1±14,4%	51
Циторедуктивная резекция печени (Group 2)	3 (11,5%)	Не достигнута	27
Резекция печени не выполнялась (Group 3)	8 (30,8%)	Не достигнута	28

В работе проведен анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов в зависимости от объема резекции печени в группе больных G3. Эту группу составили 26 (18,8%) пациентов. Из них 15 (57,7%) больным выполнены радикальные операции (по поводу метастазов), 3 (11,5%)

больным – циторедуктивные вмешательства на печени, 8 (30,8%) больным хирургическое вмешательство на печени не выполнялось. Данные представлены в таблицах 60, 61 и на рисунках 26, 27.

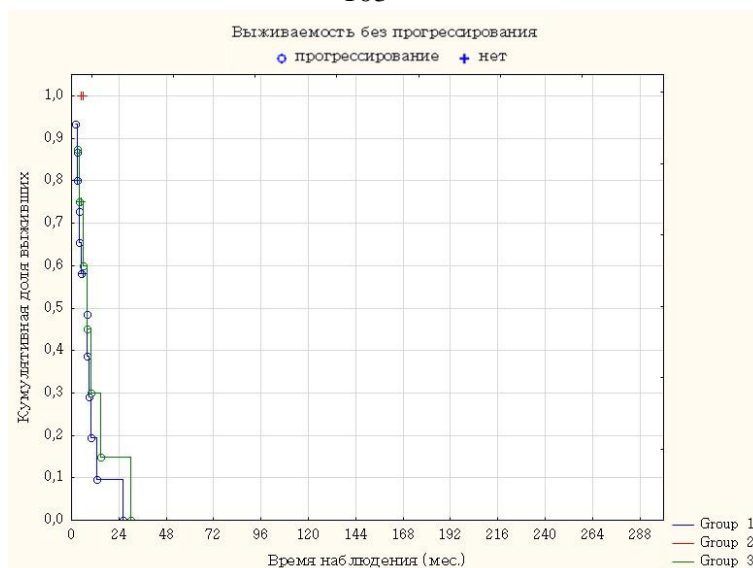


**Рисунок 26** – Общая выживаемость 26 больных с G3 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени

Достоверной разницы в 5-летней общей выживаемости между пациентами Group 1/3, 1/2 и 2/3 не было выявлено ( $p=0,236$ ,  $p=1,000$ ,  $p=0,696$  соответственно).

**Таблица 61** – Выживаемость без прогрессирования 26 больных с G3 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени

Объем операции на печени	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
Радикальная резекция печени (Group 1)	66 (58,9%)	Не достигнута	10
Циторедуктивная резекция печени (Group 2)	12 (10,7%)	Не достигнута	Не достигнута
Резекция печени не выполнялась (Group 3)	34 (30,4%)	Не достигнута	9

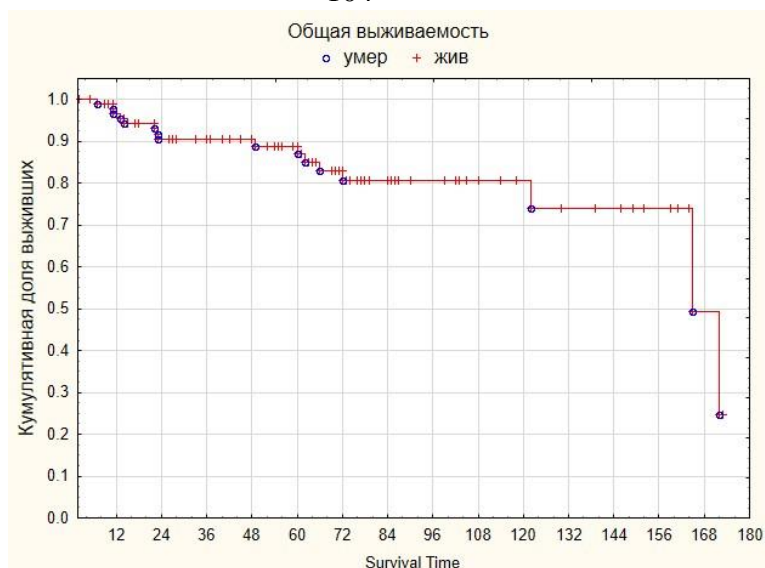


**Рисунок 27** – Выживаемость без прогрессирования 26 больных с G3 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени

Достоверной разницы в 5-летней выживаемости без прогрессирования между пациентами групп 1/3, 1/2 и 2/3 не было выявлено ( $p=0,540$ ,  $p=0,214$ ,  $p=0,321$  соответственно).

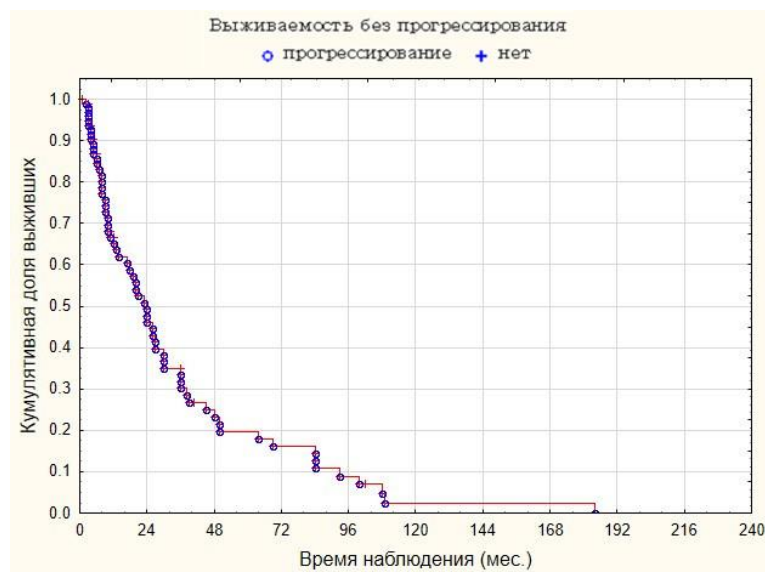
#### 4.2.7 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после резекции печени

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 96 больных (исследуемые группы 1 и 2) с метастазами нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы после резекции печени. Средний срок от выявления метастатического поражения печени до резекции печени составил  $11,8 \pm 9,6$  мес. (диапазон от 1 до 137 мес.). К настоящему времени живы 80 пациентов (период наблюдения от 1 до 173 мес. после резекции). 16 больных умерли в течение 7–172 мес. после резекции. Показатели общей 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости всех 96 пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы после резекции печени составили 96%, 91%, 89% и 87%, медиана 165 мес. Данные представлены на рисунке 28.



**Рисунок 28** – Общая выживаемость 96 больных после резекции печени

Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости без прогрессирования после резекции печени всех 96 пациентов составили 65%, 47%, 30% и 18% и медиана 23 мес. Данные представлены на рисунке 29.



**Рисунок 29** – Выживаемость без прогрессирования 96 пациентов после резекции печени

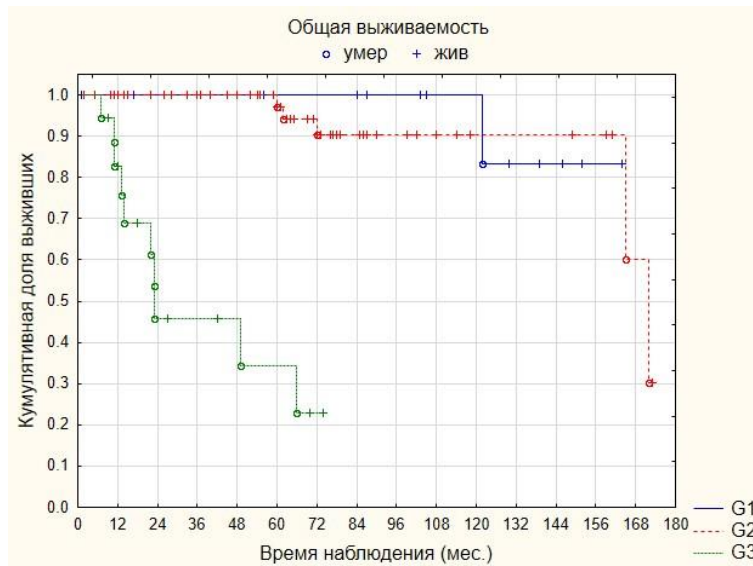


#### 4.2.8 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 96 больных (исследуемые группы 1 и 2) с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли. Данные представлены в таблицах 62, 63 и на рисунках 30,31.

**Таблица 62** – Общая выживаемость 96 больных после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли

Степень злокачественности	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
G1	18 (18,8%)	100%	Не достигнута
G2	60 (62,5%)	94,7±2,8%	171
G3	18 (18,8%)	22,9±13,3%	23



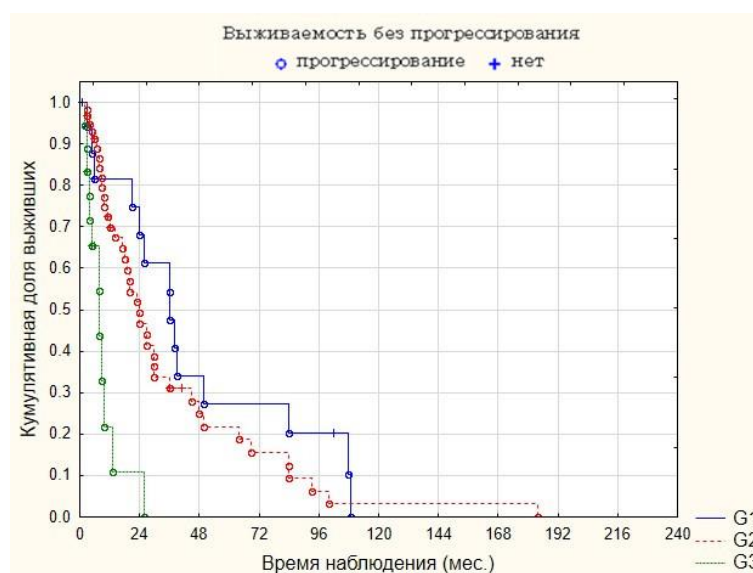
**Рисунок 30** – Общая выживаемость 96 больных после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли

Проанализирована 5-летняя общая выживаемость 96 больных после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли. В группе больных категории G1/G2/G3 общая 5-летняя выживаемость после резекции печени составила 100%, 94,7±2,8% и 22,9±13,3% соответственно.

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости после резекции печени между пациентами G1/G3 ( $p=0,0002$ ) и G2/G3 ( $p=0,0001$ ). Статистически достоверной разницы между пациентами G1/G2 достигнуто не было ( $p=0,434$ ).

**Таблица 63** – Выживаемость без прогрессирования 96 больных после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли

Степень злокачественности	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
G1	18 (18,8%)	25,3±10,6%	36
G2	60 (62,5%)	20,0±10,3%	24
G3	18 (18,8%)	0	10



**Рисунок 31** – Выживаемость без прогрессирования 96 больных после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли

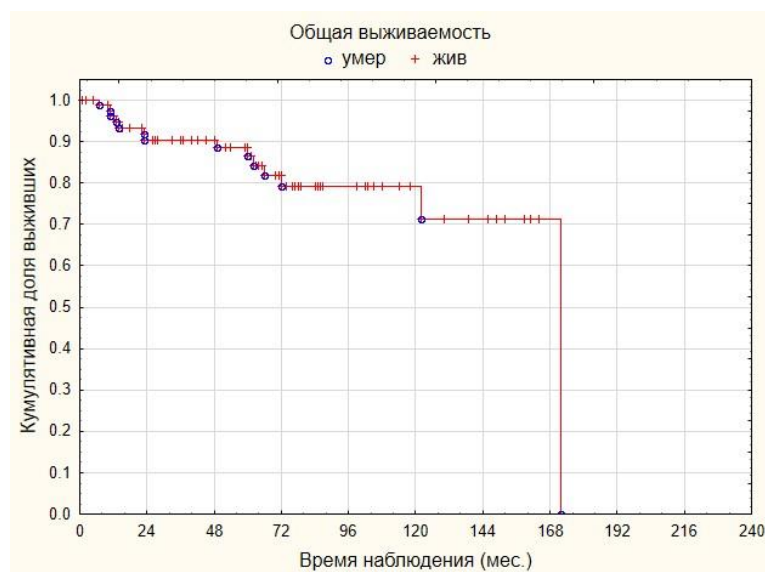
Проанализирована 5-летняя выживаемость без прогрессирования 96 больных после резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли. В группе больных категории G1/G2/G3 5-летняя выживаемость без прогрессирования после резекции печени составила 25,3±10,6%, 20,0±10,3% и 0 соответственно.

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования после резекции печени между пациентами G1/G3 ( $p=0,013$ ) и G2/G3 ( $p=0,0005$ ). Статистически достоверной

разницы между пациентами G1/G2 достигнуто не было ( $p=0,401$ ).

#### 4.2.9 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после радикальной и циторедуктивной резекции печени

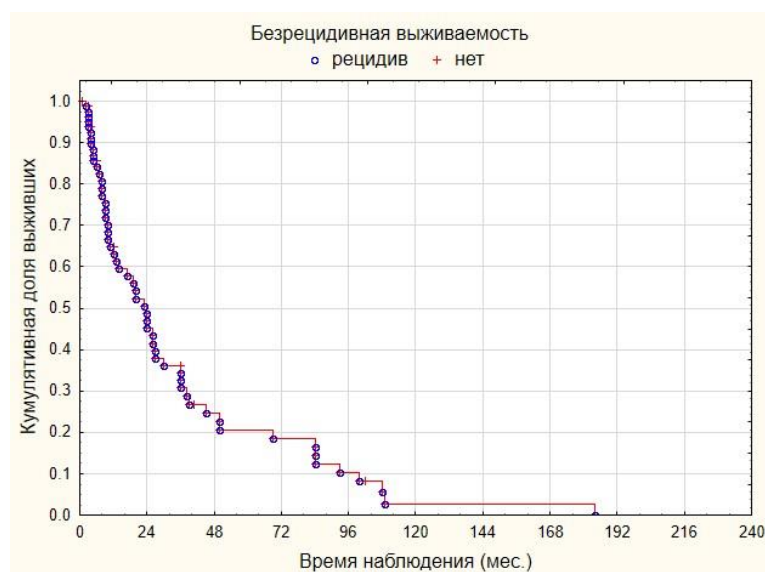
В работе проанализированы показатели общей выживаемости 81 больного (58,7%) с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени после радикальной резекции печени. К настоящему времени живы 67 пациентов в сроки от 1 до 164 мес. после операции. 14 больных умерли в течение 7–172 мес. после резекции. Показатели общей 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости всех 81 пациента с метастазами нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы после радикальной резекции печени составили 96%, 91%, 90% и 87%, медиана 171 мес. Данные общей выживаемости 81 больного после радикальной резекции печени представлены на рисунке 32.



**Рисунок 32** – Общая выживаемость 81 больного после радикальной резекции печени

Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости 81 пациента с метастазами нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы после радикальной резекции печени составили 66%, 49%, 30% и 20%, медиана 24 мес. Данные безрецидивной выживаемости 81 больного после радикальной резекции

печени представлены на рисунке 33.



**Рисунок 33** – Безрецидивная выживаемость 81 больного после радикальной резекции печени

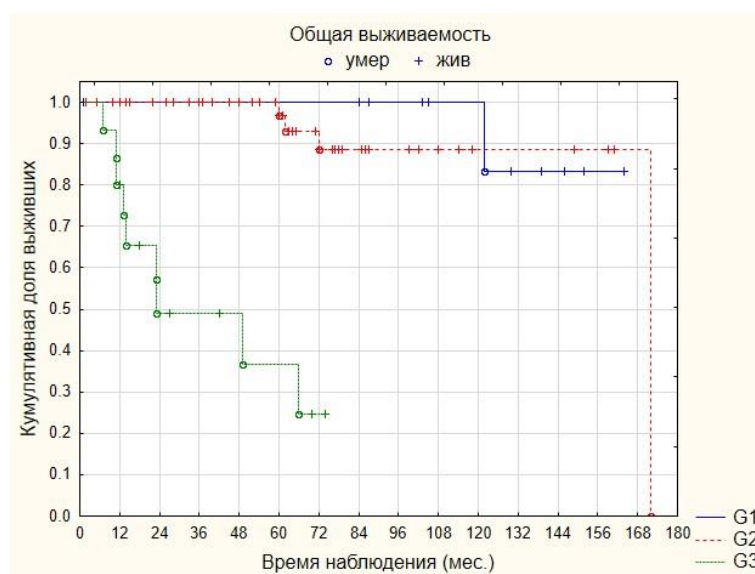
15 больным (9,1%) с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени выполнена циторедуктивная резекция печени. За время наблюдения умерли 2 пациента: у одного Ki-67 первичной опухоли соответствовал G3 (22 мес. после циторедуктивной резекции печени), у другого – G2 (прожил 165 мес. после циторедуктивной резекции печени). К настоящему времени живы 13 пациентов в сроки 9–173 месяцев.

#### **4.2.10 Общая и безрецидивная выживаемость больных с метастазами НЭО в печени после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли**

В работе проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости 81 больного (58,7%) с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности. Данные представлены в таблицах 64, 65 и на рисунках 34, 35.

**Таблица 64** – Общая выживаемость 81 больного после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности

Степень злокачественности	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
G1	14 (17,3%)	100%	Не достигнуто
G2	52 (64,2%)	96,7±3,3%	171
G3	15 (18,5%)	24,5±14,1%	23



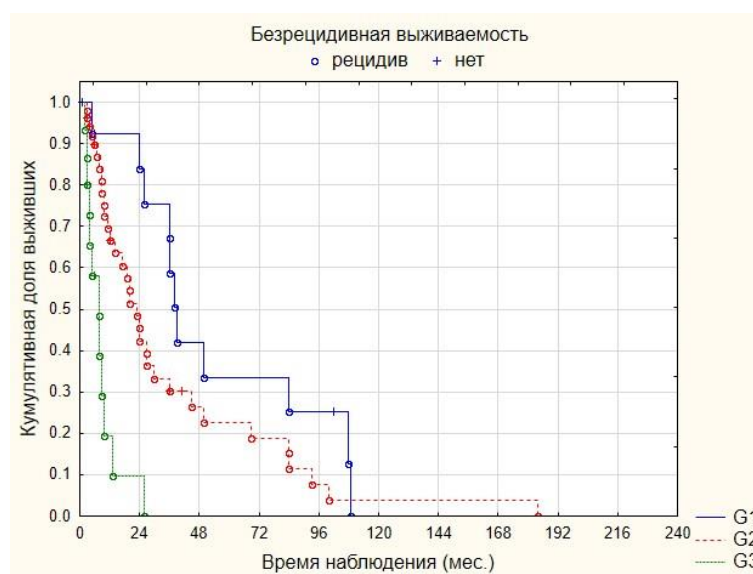
**Рисунок 34** – Общая выживаемость 81 пациента после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности

Проанализирована 5-летняя общая выживаемость 81 больного после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли. В группе больных категории G1/G2/G3 общая 5-летняя выживаемость после резекции печени составила 100% – 96,7±3,3% и 24,5±14,1% соответственно.

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости после резекции печени между пациентами G1/G3 ( $p=0,0009$ ) и G2/G3 ( $p=0,00001$ ). Статистически достоверной разницы между пациентами G1/G2 достигнуто не было ( $p=0,322$ ).

**Таблица 65** – Безрецидивная выживаемость 81 больного после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности

Степень злокачественности	N (%)	5-летняя БРВ (%)	Медиана (мес.)
G1	18 (18.8%)	25,3±10,6%	36
G2	60 (62,5%)	20,0±10,3%	24
G3	18 (18,8%)	0	10



**Рисунок 35** – Безрецидивная выживаемость 81 пациента после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности

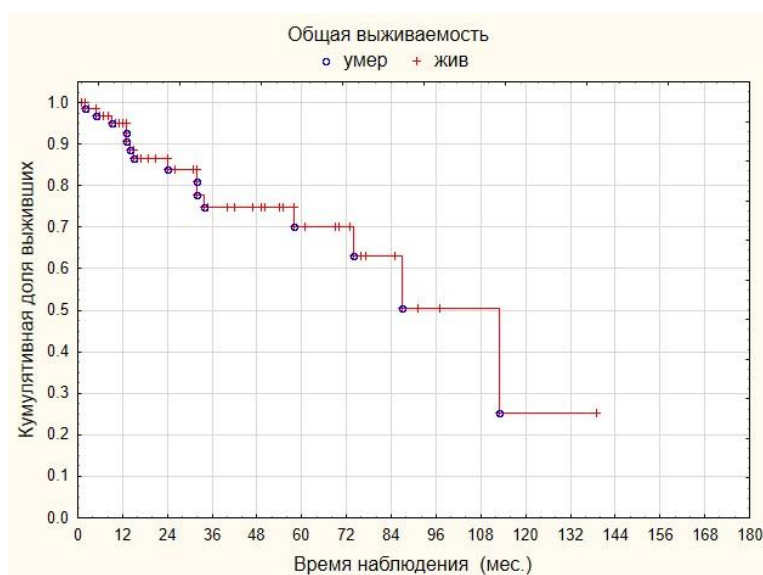
Проанализирована 5-летняя безрецидивная выживаемость 81 больного после радикальной резекции печени в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли. В группе больных категории G1/G2/G3 5-летняя безрецидивная выживаемость после радикальной резекции печени составила 25,3±10,6%, 20,0±10,3% и 0 соответственно.

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости после радикальной резекции печени между пациентами G1/G3 ( $p=0,0005$ ), G2/G3 ( $p=0,0003$ ) и G1/G2 ( $p=0,040$ ).

### 4.3 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от рентгенэндоваскулярного лечения

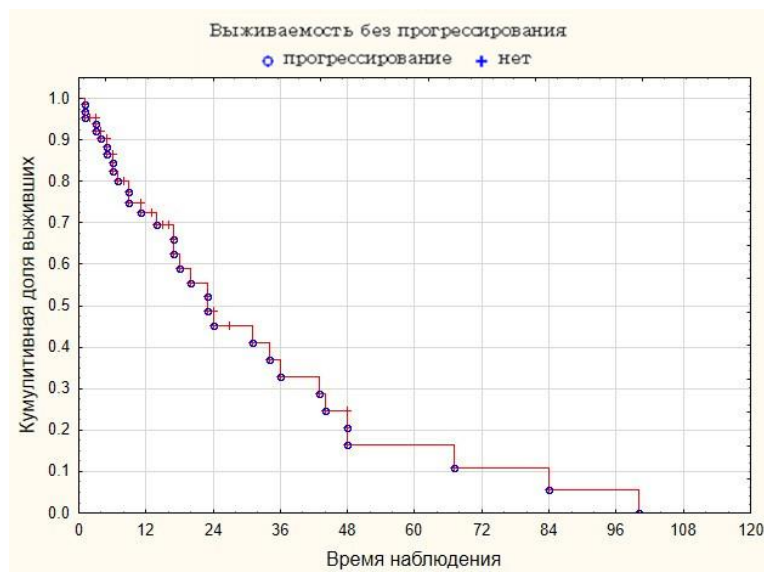
#### 4.3.1 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после ТАХЭ

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования после ТАХЭ 65 пациентов (исследуемые группы 2 и 3). Средний срок от выявления метастатического поражения печени до проведения ТАХЭ составил  $33,1 \pm 26,8$  мес. (диапазон от 1 до 148 мес.). К настоящему времени живы 50 пациентов (период наблюдения от 2 до 139 мес.). В ближайший после ТАХЭ период умер 1 больной, послеоперационная летальность составила 1,5%. Причиной смерти стала прогрессирующая печеночная недостаточность. 15 больных умерли через 2–113 месяцев. Показатели общей 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости всех 65 пациентов составили 93%, 84%, 75% и 63% и представлены на рисунке 36.



**Рисунок 36** – Общая выживаемость 65 пациентов после ТАХЭ

Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости без прогрессирования после ТАХЭ 65 пациентов составили 72%, 45%, 33% и 11% и представлены на рисунке 37.



**Рисунок 37** – Выживаемость без прогрессирования 65 пациентов после ТАХЭ

#### 4.3.2 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага

В работе проанализированы показатели 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 65 больных (исследуемые группы 2 и 3) с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага. Эти данные представлены в таблицах 66, 67 и на рисунках 38, 39.

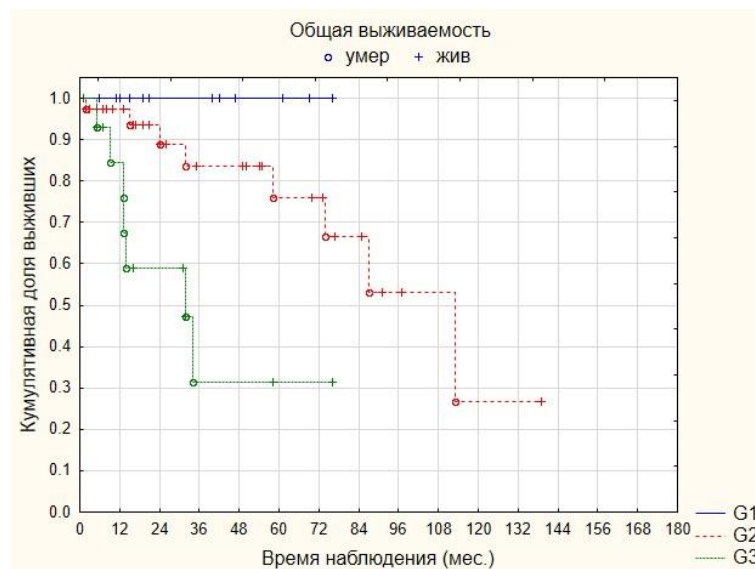
**Таблица 66** – Общая выживаемость 65 больных после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага

Степень злокачественности	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
G1	13 (20,0%)	100%	Не достигнуто
G2	37 (56,9%)	76,0±10,1%	75
G3	15 (23,1%)	35,1±17,3%	31

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости 65 больных после ТАХЭ между пациентами G2/G3 ( $p=0,00813$ ). Все пациенты с минимальной пролиферативной активностью



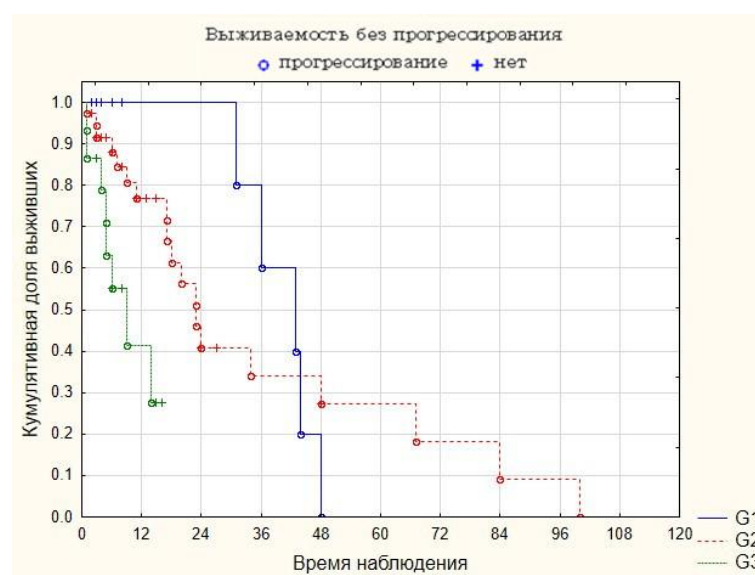
первичного очага (G1) живы до настоящего времени.



**Рисунок 38** – Общая выживаемость 65 больных после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага

**Таблица 67** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага

Степень злокачественности	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
G1	13 (20,0%)	Не достигнуто	44
G2	37 (56,9%)	18,2±10,3%	23
G3	15 (23,1%)	Не достигнуто	10



**Рисунок 39** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага

Проанализирована общая 5-летняя выживаемость 65 больных после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага. В группе больных категории G1/G2/G3 общая 5-летняя выживаемость больных после ТАХЭ составила 100%,  $76,0 \pm 10,1\%$  и  $35,1 \pm 17,3\%$  соответственно.

Проанализирована 5-летняя выживаемость без прогрессирования 65 больных после ТАХЭ в зависимости от степени злокачественности первичного очага. В группе больных категории G1 и G3 5-летняя выживаемость без прогрессирования больных после ТАХЭ не была достигнута, в группе больных категории G2 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила  $18,2 \pm 10,3\%$ .

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования 65 больных после ТАХЭ между пациентами G1/G3 ( $p=0,011$ ) и G2/G3 ( $p=0,016$ ). Статистически достоверной разницы между пациентами G1/G2 достигнуто не было ( $p=0,127$ ).

#### **4.3.3 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с нерезектабельными метастазами НЭО в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него**

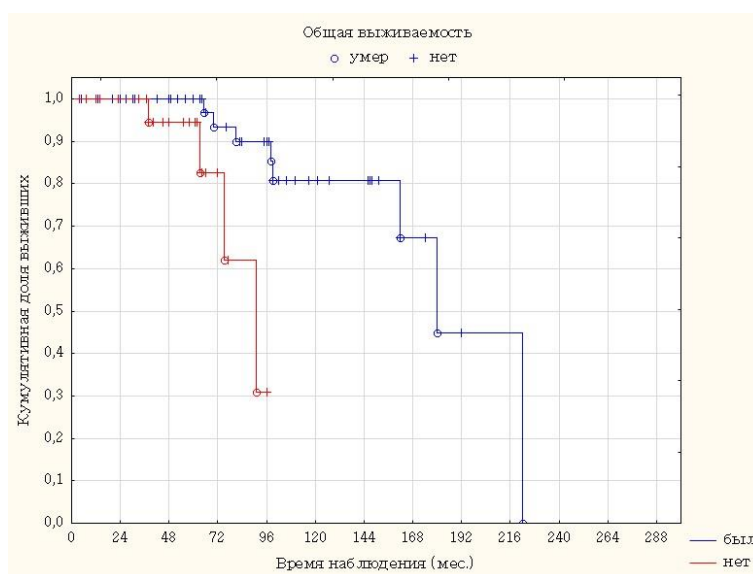
В работе проанализированы показатели 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 100 больных (исследуемых группах 2, 3 и 4) после впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него. Определение степени злокачественности (G) НЭО у 100 больных (100%): G1 - 22 (22,0%), G2 - 53(53,0%), G3 - 25(25,0%).

Из 75 (75,0%) пациентов с низкой и умеренной пролиферативной активностью (G1 и G2) первичного очага 50 (66,7%) больным выполнено ТАХЭ по поводу метастазов в печени. 25 (33,3%) больным ТАХЭ не выполнялась. Данные выживаемости 75 больных G1 и G2 в зависимости от проведенной ТАХЭ

либо без него представлены в таблицах 68, 69 и на рисунках 40, 41.

**Таблица 68** – Общая выживаемость 75 больных G1 и G2 с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него

Проведенная ТАХЭ	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
ДА	50 (66,7%)	96,8±3,1%	182
Нет	25 (33,3%)	82,6±12,0%	90



**Рисунок 40** – Общая выживаемость 75 больных G1 и G2 с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него

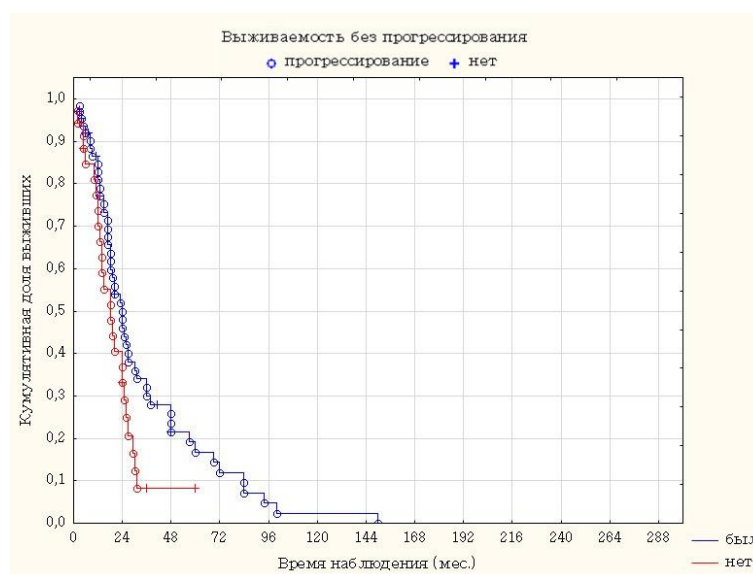
Проанализирована общая выживаемость 75 больных G1 и G2 с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него. Общая 5-летняя выживаемость больных с проведением ТАХЭ составила 96,8±3,1%, 5-летняя общая выживаемость больных без проведения ТАХЭ составила 82,6±12,0%.

Статистически значимая разница в 5-летней общей выживаемости 75 больных в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него среди пациентов с низкой и умеренной пролиферативной активностью первичной опухоли при нерезектабельных метастазах НЭО пищеварительной системы в печени была

достигнута ( $p=0,022$ ) (см. таблицу 69, рисунок 41).

**Таблица 69** – Выживаемость без прогрессирования 75 больных G1 и G2 с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него

Проведенная ТАХЭ	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
ДА	50 (66,7%)	16,3±4,9%	24
Нет	25 (33,3%)	0	19



**Рисунок 41** – Выживаемость без прогрессирования 75 больных G1 и G2 с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него

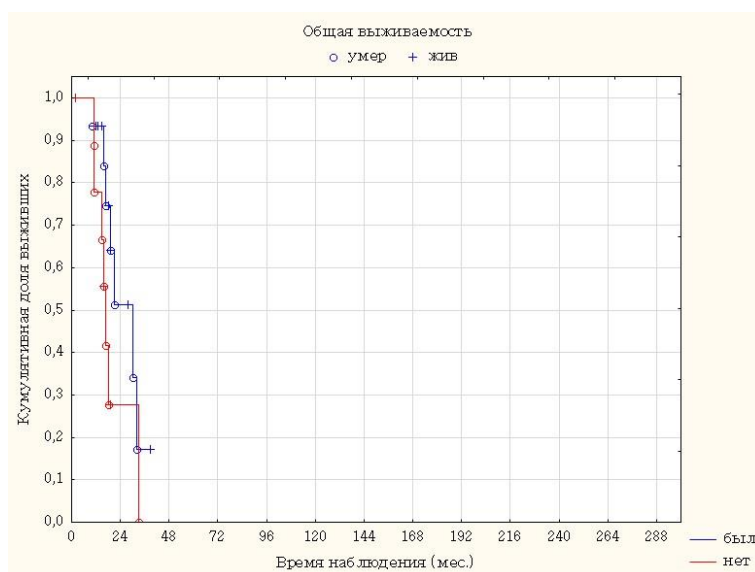
Проанализирована выживаемость без прогрессирования 75 больных G1 и G2 с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него. 5-летняя выживаемость без прогрессирования больных с проведением ТАХЭ составила  $96,8\pm 3,1\%$ , 5-летняя выживаемость без прогрессирования больных без проведения ТАХЭ составила  $82,6\pm 12,0\%$ .

Статистически значимая разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования 75 больных в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него среди пациентов G1 и G2 первичного очага с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени была достигнута ( $p=0,020$ ).

Из 25 (25,0%) пациентов с высокой пролиферативной активностью (G3) первичного очага 15 (60,0%) больным выполнена ТАХЭ по поводу метастазов в печени; 10 (40,0%) больным ТАХЭ на печени не выполнялась. Данные выживаемости 25 больных G3 в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него представлены в таблицах 70, 71 и на рисунках 42, 43.

**Таблица 70** – Общая выживаемость 25 больных G3 первичного очага с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него

Проведенная ТАХЭ	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
ДА	15 (60,0%)	0	31
Нет	10 (40,0%)	0	17

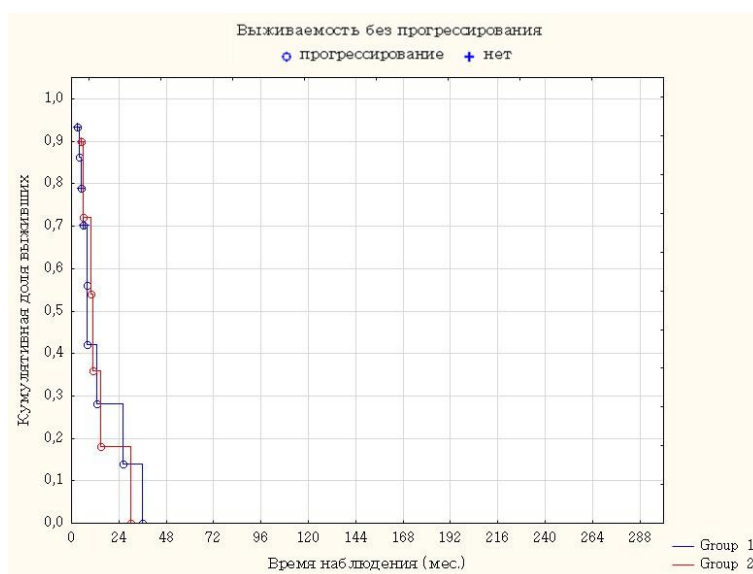


**Рисунок 42** – Общая выживаемость 25 больных G3 с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него

При этом статистически значимая разница не была достигнута в 5-летней общей выживаемости между пациентами G3 первичного очага с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него ( $p=0,107$ ).

**Таблица 71** – Выживаемость без прогрессирования 25 больных G3 первичного очага с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него

Проведенная ТАХЭ	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
ДА	15 (60,0%)	0	11
Нет	10 (40,0%)	0	8



**Рисунок 43** – Выживаемость без прогрессирования 25 больных G3 первичного очага с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него

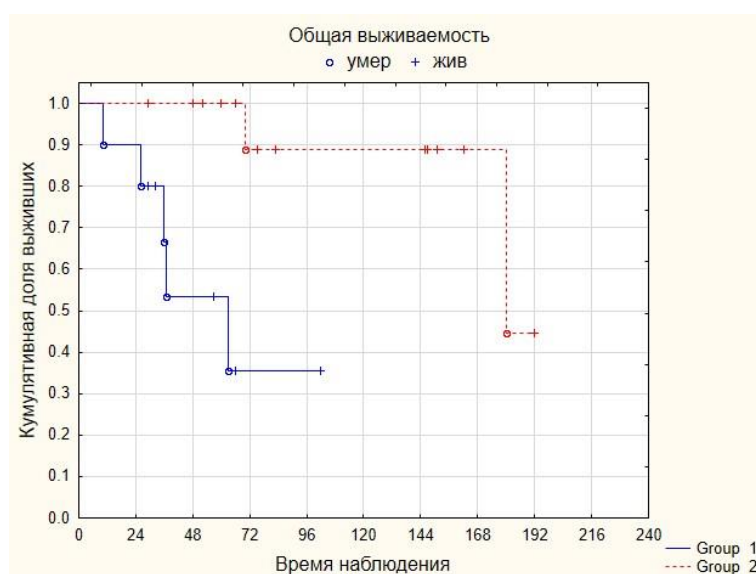
Статистически значимая разница не была достигнута в 5-летней выживаемости без прогрессирования между пациентами G3 первичного очага с нерезектабельными метастазами НЭО пищеварительной системы в печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него ( $p=0,540$ ).

#### **4.3.4 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО, выявленными в первые 6 месяцев после радикальной резекции печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него**

В работе проанализированы показатели 5-летней общей выживаемости 24 больных, перенесших резекцию печени в объеме R0 (10 больных из 1-й группы с

метастазами нейроэндокринных опухолей в печени после впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли и 14 пациентов из 2-й группы), у которых при наблюдении в период до 6 месяцев после резекции печени были выявлены метастазы в печени. Степень злокачественности первичной опухоли у 10 больных из 1-й группы составили: G1 – 1, G2 – 4, G3 – 5. Среди 14 больных из 2-й группы: G1 – 2, G2 – 10, G3 – 5. Из 24 пациентов до настоящего времени живы 17 (период наблюдения от 29 до 192 мес.), из них: G1 – 3 больных (1 пациент из группы 1 и 2 – из группы 2), G2 – 11 больных (3 из группы 1 и 8 из группы 2), G3 – 3 больных (1 из группы 1 и 2 из группы 2). 7 больных умерли в течение 10–180 мес. после впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли. Из них: G2 – 3 больных (1 из группы 1 и 2 из группы 2), G3 – 4 больных (4 из группы 1).

Общая 5-летняя выживаемость 10 пациентов из группы 1 составила  $35,6 \pm 18,6\%$ , медиана 63 месяца. Общая 5-летняя выживаемость 14 пациентов из группы 2 составила  $88,9 \pm 10,5\%$ , медиана 180 месяцев. Эти данные представлены на рисунке 44.



**Рисунок 44** – Общая выживаемость больных при выявлении метастазов в ходе наблюдения в течение первых 6 месяцев после радикальной резекции печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без нее (Group 1 – 10 пациентов из группы 1, Group 2 – 14 пациентов из группы 2)

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница

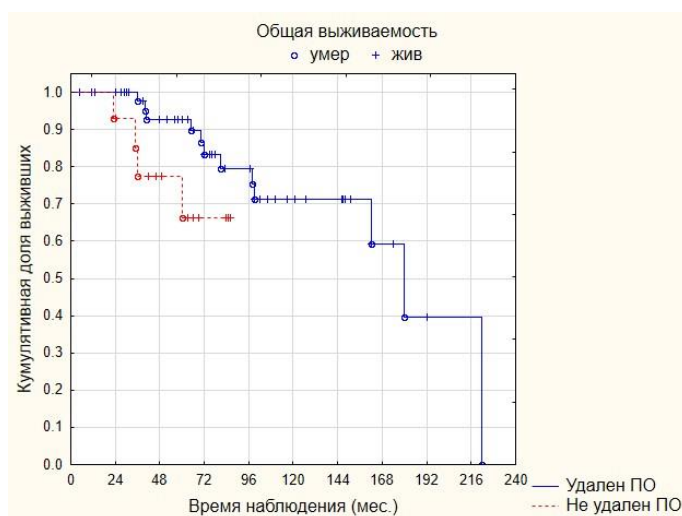
в общей 5-летней выживаемости 24 больных при выявлении метастазов в первые 6 мес после резекции печени в зависимости от проведенной ТАХЭ либо без него ( $p=0,004$ ).

#### 4.3.5 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени после ТАХЭ у больных с удаленным первичным очагом и без его удаления

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 65 больных в исследуемых группах 2 и 3, перенесших ТАХЭ с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, в зависимости от проведенного удаления первичного очага либо без него. Эти данные представлены в таблицах 72, 73 и на рисунках 45, 46.

**Таблица 72** – Общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ печени по поводу нерезектабельных метастазов нейроэндокринных опухолей, в зависимости от выполненного ранее удаления первичного очага либо без удаления первичного очага

Удаление первичного очага	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Да	51 (60,0%)	89,3±4,9%	180
Нет	14 (40,0%)	65,6±10,6%	Не достигнута



**Рисунок 45** – Общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, в

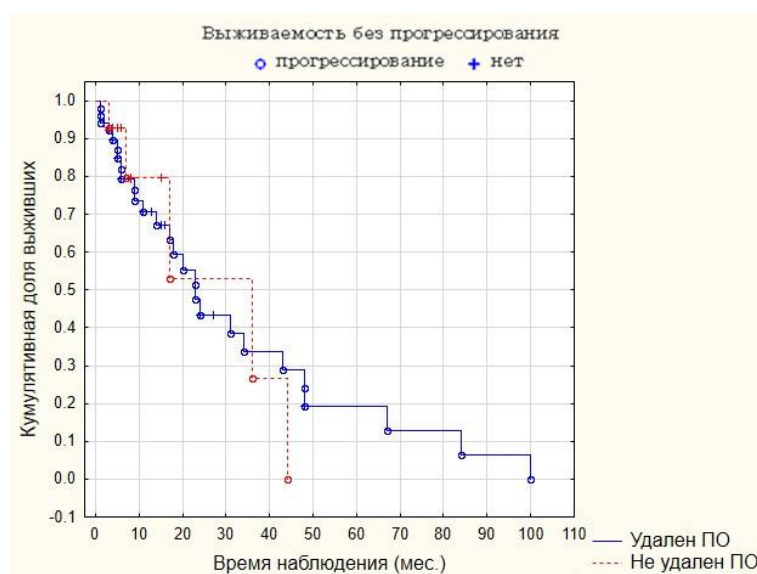


зависимости от проведенного удаления первичного очага либо без него

По результатам проанализированных данных установлено, что в группе больных с ранее удаленным первичным очагом общая 5-летняя выживаемость оказалась выше, чем в группе без удаленного первичного очага ( $89,3 \pm 4,9\%$  и  $65,6 \pm 10,6\%$  соответственно). Выявленное различие статистически значимо ( $p=0,05$ ).

**Таблица 73** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, в зависимости от проведенного удаления первичного очага либо без него

Удаление первичного очага	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
Да	51 (60,0%)	$20,3 \pm 4,9\%$	24
Нет	14 (40,0%)	0	36



**Рисунок 46** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, в зависимости от проведенного удаления первичный очаг либо без него

По результатам проанализированных данных не получена достоверная разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования больных в исследуемых группах 2 и 3, перенесших ТАХЭ с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, в зависимости от проведенного удаления

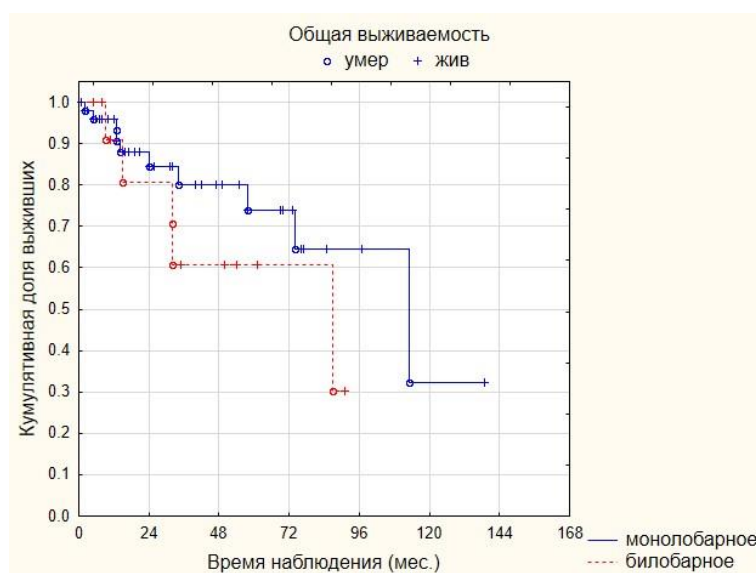
первичный очаг либо без него ( $p=0,061$ ).

#### 4.3.6 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных, перенесших ТАХЭ с метастазами НЭО в печени в зависимости от объема метастатического поражения печени

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 65 больных исследуемых групп 2 и 3 в зависимости от объема метастатического поражения в печени. Всего у 33 (50,8%) пациентов были билобарные метастазы в печени, у 32 (49,2%) – монолобарные. Эти данные представлены в таблицах 74, 75 и на рисунках 47, 48.

**Таблица 74** – Общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от объема метастатического поражения печени

Объем поражения печени	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Монолобарное поражение	51 (60,0%)	74,8±10,6%	112
Билобарное поражение	14 (40,0%)	60,2±6,8%	86



**Рисунок 47** – Общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы,

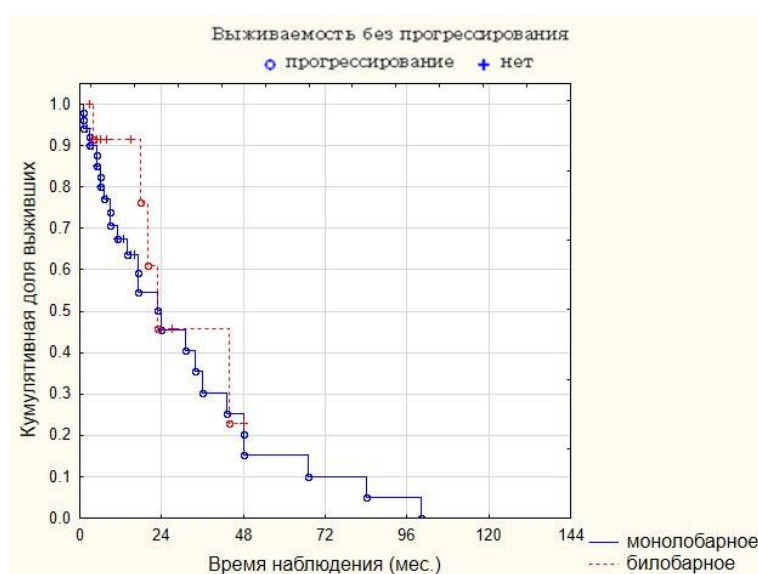
в зависимости от объема метастатического поражения печени

Как видно из таблицы, общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от объема метастатического поражения печени не отличалась, 5-летняя выживаемость пациентов с монолобарным поражением печени и билобарным поражением печени составила  $74,8 \pm 10,6\%$  и  $60,2 \pm 6,8\%$  соответственно.

По результатам проанализированных данных не получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от объема метастатического поражения печени ( $p=0,457$ ).

**Таблица 75** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от объема метастатического поражения печени

Объем поражения печени	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
Монолобарное поражение	51 (60,0%)	$16,8 \pm 5,6\%$	24
Билобарное поражение	14 (40,0%)	0%	23



**Рисунок 48** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной

системы, в зависимости от объема метастатического поражения печени.

Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от объема метастатического поражения печени не отличалась, 5-летняя выживаемость пациентов с монолобарным поражением печени и билобарным поражением печени составила  $16,8 \pm 5,6\%$  и  $0\%$  соответственно.

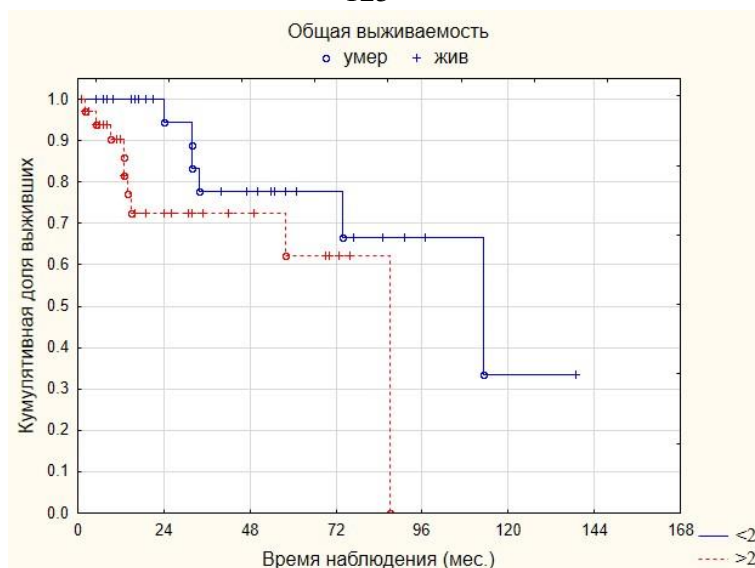
По результатам проанализированных данных не получена достоверная разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от объема метастатического поражения печени ( $p=0,240$ ).

#### **4.3.7 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных, перенесших ТАХЭ с метастазами НЭО в печени, в зависимости от максимального размера метастатического очага**

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 65 больных исследуемых групп 2 и 3, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от размера метастатических очагов в печени. Эти данные представлены в таблицах 76,77 и на рисунках 49, 50.

**Таблица 76** – Общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от размера метастатических очагов в печени.

<b>Размер максимального очага (см)</b>	<b>N (%)</b>	<b>5-летняя ОВ (%)</b>	<b>Медиана (мес.)</b>
$\leq 2$	29 (44,6%)	$79,3 \pm 6,4\%$	111
$> 2$	36 (55,4%)	$62,6 \pm 9,8\%$	87

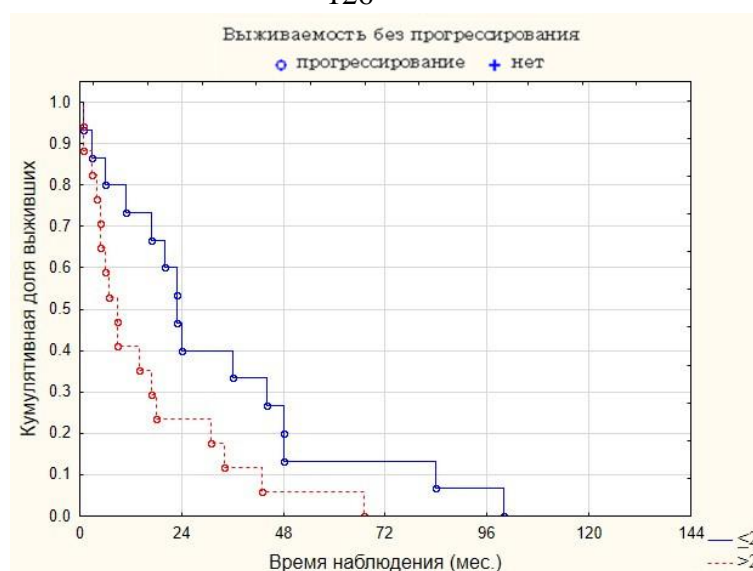


**Рисунок 49** – Общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от размера метастатических очагов в печени

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, между пациентами с размером меньше 2 см и больше 2 см ( $p=0,042$ ):  $79,3\pm 6,4\%$  против  $62,6\pm 9,8\%$  соответственно. Медиана выживаемости составила 111 мес. и 87 мес. в группах больных с максимальными размерами опухолевых узлов до 2 см и более.

**Таблица 77** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от размера метастатических очагов в печени

Размер максимального очага (см)	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
$\leq 2$	29 (44,6%)	$13,5\pm 5,4\%$	23
$> 2$	36 (55,4%)	$7,8\pm 4,8\%$	11



**Рисунок 50** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от размера метастатических очагов в печени

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, между пациентами с размером меньше 2 см и больше 2 см ( $p=0,042$ ):  $13,5\pm 5,4\%$  против  $7,8\pm 4,8\%$  соответственно. Медиана выживаемости составила 23 мес. и 11 мес. в группах больных с максимальными размерами опухолевых узлов до 2 см и более.

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в 5-летней выживаемости без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от размера метастатических очагов в печени ( $p=0,047$ ).

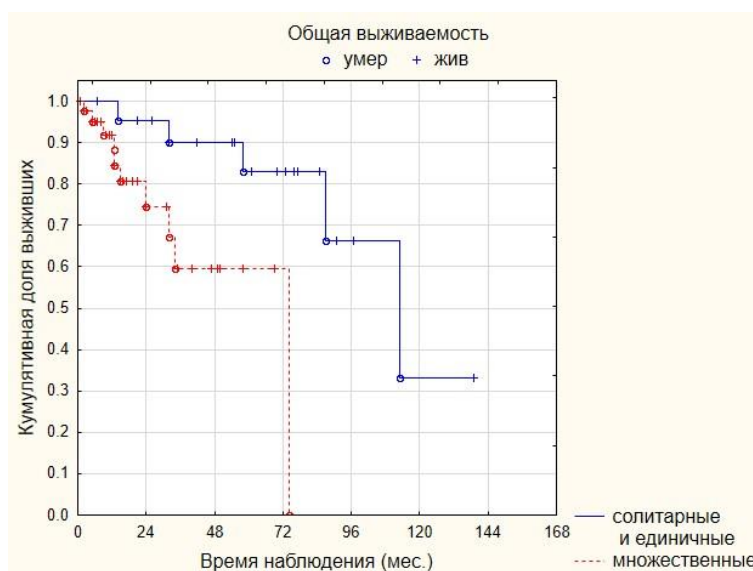
#### **4.3.8 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных, перенесших ТАХЭ с метастазами НЭО, в зависимости от количества метастатических очагов в печени**

В работе проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 65 больных исследуемых групп 2 и 3,

перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от количества метастатических очагов в печени. Эти данные представлены в таблицах 78, 79 и на рисунках 51, 52.

**Таблица 78** – Общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от количества метастатических очагов в печени

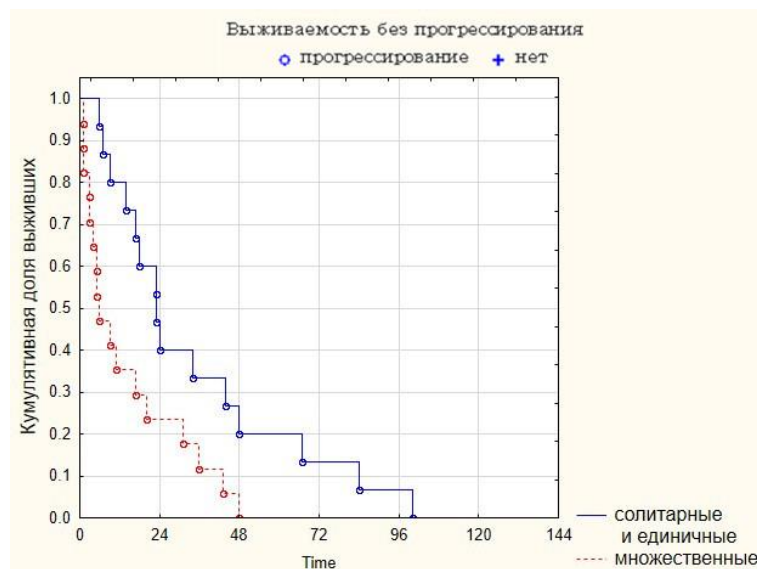
Количество метастазов в печени	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Солитарные и единичные	26 (40,0%)	82,2±6,4%	114
Множественные	39 (60,0%)	60,8±5,2%	74



**Рисунок 51** – Общая выживаемость 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от количества метастатических очагов в печени

**Таблица 79** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от количества метастатических очагов в печени

Количество метастазов в печени	N (%)	5-летняя ВБП (%)	Медиана (мес.)
Солитарные и единичные	26 (40,0%)	20,2±5,4%	23
множественные	39 (60,0%)	0	6



**Рисунок 52** – Выживаемость без прогрессирования 65 больных, перенесших ТАХЭ с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы, в зависимости от количества метастатических очагов в печени

Анализ представленных данных демонстрирует статистически достоверное различие в уровнях 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от количества метастатических очагов в печени. При солитарных и единичных опухолевых метастатических узлах эти показатели равнялись  $82,2 \pm 6,4\%$  и  $20,2 \pm 5,4\%$ , а при множественных –  $60,8 \pm 5,2\%$  и  $0\%$  ( $p=0,026$  и  $p=0,008$  соответственно).

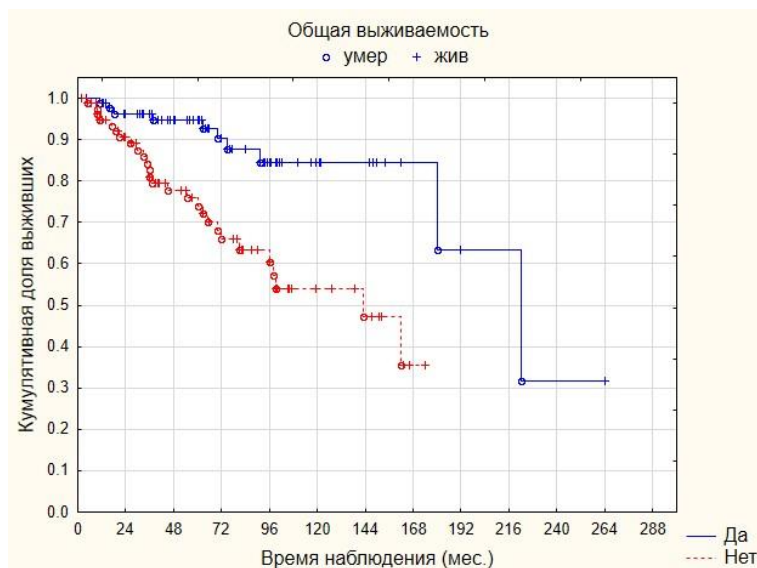
#### **4.4 Общая выживаемость больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от проводимой лекарственной терапии аналогами соматостатина либо без них**

В работе проанализирована общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от проводимой лекарственной терапии аналогами соматостатина либо без них. 84 пациентам (50,9%) была проведена лекарственная терапия аналогами соматостатина в разные периоды лечения. Эти данные представлены в таблице 80 и на рисунке 53.



**Таблица 80** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от лекарственной терапии аналогами соматостатина либо без них

Лекарственная терапии аналогами соматостатина	N (%)	5-летняя ОВ (%)	Медиана (мес.)
Да	84 (50,9%)	95,8±8,6%	220
Нет	81 (49,1%)	75,3±5,6%	143



**Рисунок 53** – Общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от проведенной лекарственной терапии аналогами соматостатина либо без них

Проанализирована общая выживаемость всех 165 больных в зависимости от проведенной лекарственной терапии аналогами соматостатина либо без них. 5-летняя общая выживаемость больных с проведением лекарственной терапии аналогами соматостатина составила 95,8±8,6%, 5-летняя общая выживаемость больных без проведения лекарственной терапии аналогами соматостатина составила 75,3±5,6%.

По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости всех 165 больных в зависимости от лекарственной терапии аналогами соматостатина либо без него ( $p=0,0006$ ). В группе больных, получавших лекарственную терапию аналогами соматостатина, этот показатель составил 95,8±8,6% против 75,3±5,6% при отсутствии такового. Медиана общей выживаемости составила 220 и 143 мес. соответственно.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

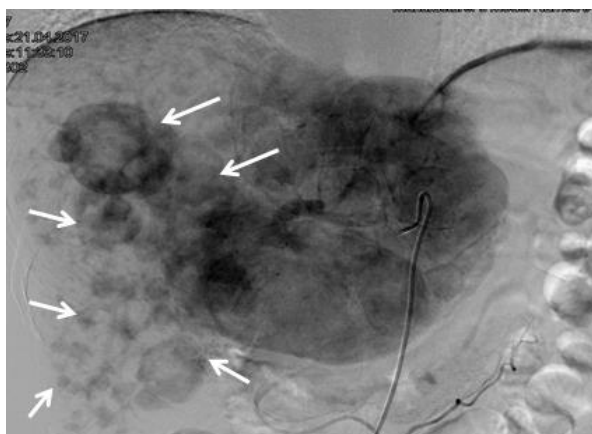
Больная Z, 1967 г.р. Под наблюдением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ с 2005 г. Диагноз при первичном обследовании: карциноид подвздошной кишки. Метастазы в печени. Карциноидный синдром.

Из анамнеза: с 2000г. больная отметила появление ощущения прилива, эпизоды снижения и повышения артериального давления, что было расценено (самой пациенткой) как вегетососудистая дистония. Обратилась к врачу в 2005 г.: выявлено очаговое поражение печени вторичной природы. При дообследовании диагностирован карциноид подвздошной кишки, карциноидный синдром. 01.09.2005 выполнена резекция подвздошной кишки с правосторонней гемиколэктомией, холецистэктомия, удаление 2 метастатических узлов в печени. По данным гистологического заключения: кусочки стенки тонкой кишки с разрастанием островкового карциноида, прорастающего в слизистую, подслизистую и большую часть мышечного слоя, метастазы в 2 лимфоузлах; в печени метастатические узлы карциноида. Ki-67 первичной опухоли 3%. Ki-67 метастаза в печени 12%. В послеоперационном периоде отмечено усиление выраженности карциноидного синдрома: профузная диарея (похудела с 74 до 60 кг), учащенное сердцебиение. Шелушение кожи. При контрольном обследовании в декабре 2005г, выявлены множественные мелкие метастазы в печени. С начала 2006 г. получает реаферон 3 млн ед – 3 раза/нед. и Лар-сандостатин 30 мг/мес. Отмечено общее улучшение состояния – снижение частоты стула, прибавка веса 4 кг, снижение уровня серотонина (норма 30–200 нг/мл) с 2514 нг/мл до 916,2 нг/мл, хромогранина А (норма 2–18 ед/л) с 223 ед/мл до 120,6 ед/л. Однако, количество метастазов в печени не уменьшалось, наблюдалось увеличение размеров некоторых из них и постепенно стала нарастать выраженность карциноидного синдрома. При обследовании внепеченочных проявлений не выявлено. В 2007–2008 гг. перенесла 8 сеансов масляной трансартериальной химиоэмболизации печени (липидол + доксорубицин). Состояние стабилизировалось, отмечено снижение выраженности карциноидного синдрома,

прибавка массы тела до 75 кг. Далее, до 2014 г. получала лечение в виде пролонгированных аналогов октреотида. Отмечена стабилизация в печени, минимальные проявления карциноидного синдрома. В 2014г – внутripеченочное прогрессирование: увеличение размеров очагов в печени. Выполнена ТАХЭ печени (липиодол + оксалиплатин) (рис. 54). В 2016 г на фоне стабилизации опухолевого процесса в печени, вновь отмечено усиление карциноидного синдрома. В 2016–2017 гг. получала терапию пембролизумабом, без выраженного эффекта. По данным КТ отрицательная динамика: рост маркера хромогранина А до 23 179 (был 5562), усиление карциноидного синдрома. Был начат прием октреотид-лонг (40 мг/мес.). Учитывая сохраняющийся карциноидный синдром, было решено выполнить очередную (10-ю) ТАХЭ печени (липиодол + оксалиплатин) (рис. 55). Отмечено купирование карциноидного синдрома.



**Рисунок 54** – Ангиография печени до ТАХЭ (2014 г).



**Рисунок 55** – Ангиография печени до ТАХЭ (2017 г).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная работа основана на ретро- и проспективном анализе 165 клинических наблюдений больных, проходивших обследование и лечение в хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ с 1994 по 2017 гг. по поводу нейроэндокринных опухолей (НЭО) пищеварительной системы с метастазами в печени.

В исследование включены пациенты с НЭО пищеварительной системы, которым на разных этапах выполнялось хирургическое и/или рентгенэндоваскулярное и/или лекарственное лечение в связи с метастатическим поражением печени.

В исследование вошли 69 (41,8%) мужчин и 96 (58,2%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $51,2 \pm 11$  года (min=18 лет, max=81 лет). Медиана 53 года.

По локализации первичного очага с большим преимуществом преобладали больные НЭО поджелудочной железы – 86 (52,1%) и тонкой кишки – 52 (31,5%). НЭО толстой кишки и желудка были выявлены у 20 (12,1%) и 7 (4,3%) больных соответственно.

В зависимости от степени злокачественности первичного опухолевого очага у подавляющего большинства больных – 129 (78,2%) определялась низкая и умеренная степени – 36 (21,8%) и 93 (56,4%) (G1 и G2 соответственно).

Для решения поставленных задач все пациенты (165), в зависимости от проведенного лечения, были разделены на 4 группы:

Группа 1 – 65 пациентов (39,4%), которым выполнено хирургическое лечение (в разном объеме) по поводу метастазов в печени с последующим лекарственным противоопухолевым лечением либо без него. Во всех случаях первичный очаг был удален.

Группа 2 – 31 пациент (18,8%), которым применялось комбинированное лечение в виде хирургического и рентгенэндоваскулярного (ТАХЭ) лечения в

сочетании или без лекарственной терапии. Во всех случаях первичный очаг был удален.

Группа 3 – 34 пациента (20,6%), которым выполнялось рентгенэндоваскулярное воздействие (ТАХЭ) на метастазы в печени в сочетании с лекарственным лечением или без него. Из 34 больных этой группы 20 пациентам первичный очаг был удален, 14 пациентам первичный очаг не удалялся.

Группа 4 – 35 пациентов (21,2%), которым проведено только лекарственное лечение. Из 35 больных этой группы 22 пациентам выполнено удаление первичного очага, 13 пациентам первичный очаг не удалялся.

По результатам проведенного в исследовании анализа были выявлены основные прогностические факторы для больных нейроэндокринными опухолями пищеварительной системы.

В таблице 81 приведены показатели общей выживаемости после впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли всех пациентов НЭО пищеварительной системы в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик.

**Таблица 81** – Показатели общей выживаемости в зависимости от клинико-морфологических факторов прогноза НЭО пищеварительной системы

Показатель	Переменная	5-летняя ОВ (%)	p
Пол	Мужчины	87,3%	0,880
	Женщины	86,8%	
Степень злокачественности первичного очага	G1	94,7%	0,0001
	G2	96,7%	
	G3	31,6%	
Локализация первичного очага	Желудок	50,0%	0,047
	Поджелудочная железа	86,5%	
	Тонкая кишка	89,6%	
	Толстая кишка	73,3%	
Стадия заболевания	II	90,3%	0,202
	III	83,3%	
	IV	86,7%	
Время выявления МТС в печени	Синхронные МТС	86,5%	0,252
	Метахронные МТС	87,7%	
Объем МТС в печени	Монолобарный	82,1%	0,189
	Билобарный	85,4%	
Количество МТС в печени	Солидарный	82,3%	0,939
	Единичный	89,8%	
	Множественный	89,9%	
Размер максимального очага МТС в печени	<2	84,3%	0,454
	2–5	90,1%	
	>5	80,7%	
Внепеченочный метастаз	Да	88,3%	0,513
	Нет	84,8%	
Удаление первичного очага	Да	92,1%	0,0001
	Нет	59,1%	
Перинеуральная и сосудистая инвазия	Да	73,4%	0,0001
	Нет	96,6%	
Лимфатический метастаз	Да	83,8%	0,049
	Нет	93,5%	
Распространенность первичной опухоли	Локализованная форма	95,7%	0,0001
	Местнораспространенная форма	68,3%	

Как видно из таблицы, важным прогностическим фактором является степень злокачественности опухоли. При Ki-67 первичного очага больше 20% уровень 5-летней общей выживаемости оказался значительно хуже и был равен 31,6% по сравнению с группами пациентов G1 и G2, где этот показатель составил 95,0% и 97,0% соответственно. В целом результат сопоставимо с данными, приводимыми в работе Rare с соавт. в 2008 г.: 5-летняя общая выживаемость при G1, G2 и G3 составила 95,7%, 73,4% и 27,7%, соответственно. При этом в группе больных G2 нашего исследования отмечено значимое увеличение 5-летней общей выживаемости, что может быть связано с улучшением методов диагностики, большей осведомленностью врачей об этих опухолях, применением усовершенствованной тактики лечения с использованием ТАХЭ и лекарственной терапии аналогами соматостатина.

Сравнительный анализ образцов первичной опухоли и вторичных опухолевых очагов в печени выполнен всем 165 пациентам. Изменение индекса Ki-67 в сторону его повышения (из G1 в G2) отмечено у 8 (4,8%) пациентов. Повышение пролиферативной активности клеток из G2 в G3 отмечено у 10 (6,1%) пациентов. У остальных 147 (89,1%) больных индекс пролиферации первичной опухоли и метастазов в печени не отличался.

В ходе анализа общей выживаемости больных в зависимости от локализации первичного очага, выявлена статистически значимая разница в общей 5-летней выживаемости между пациентами с НЭО поджелудочной железы и пациентами с НЭО тонкой кишки ( $p=0,049$ ) и между пациентами с НЭО тонкой кишки и пациентами с НЭО толстой кишки ( $p=0,038$ ). Этот показатель составил:  $86,5\pm 4,0\%$ ,  $89,6\pm 4,9\%$  и  $73,3\pm 10,2\%$  для больных с первичным поражением НЭО поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки. Минимальный уровень общей 5-летней выживаемости выявлен в небольшой группе больных с первичным поражением НЭО желудка ( $50,0\pm 20,4\%$ ), что может быть связано с преобладанием в этой группе больных с G3 первичной опухоли (4 пациента – 57,1%). В целом результат сопоставимо с данными других авторов, что при сравнении данных исследований, исходящих из разных географических регионов, отмечаются

существенные различия в локализации, морфологических типах и прочих характеристиках НЭО.

Как было отмечено выше, в исследуемой группе больных (165) у наибольшего количества пациентов – 125 (75,8%) была диагностирована IV стадия заболевания; II и III стадии выявлены у 27 (16,4%) и 13 (7,9%) больных соответственно. При оценке общей 5-летней выживаемости в зависимости от стадии заболевания и времени выявления МТС в печени, статистически достоверные результаты получены не были. 5-летняя выживаемость пациентов стадий II, III, IV составила  $91,8 \pm 5,6\%$ ,  $75,0 \pm 12,5\%$  и  $83,2 \pm 3,8\%$ . 5-летняя выживаемость пациентов с синхронным поражением печени и метакронным поражением печени составила  $83,2 \pm 3,8\%$  и  $86,2 \pm 5,9\%$ . У 40% больных стадии III первичная опухоль имела высокий индекс пролиферации (G3).

Согласно опубликованным данным А. Sexena с соавт., общая выживаемость не зависит от объема операции на печени, также характеристики метастазов в печени (объем, количество, размер метастазов в печени) не являются факторами, влияющими на общую выживаемость, в представленном исследовании статистически достоверного различия не было получено при исследовании общей выживаемости больных НЭО пищеварительной системы в зависимости от таких характеристик метастазов в печени, как объем, количество и размеры максимального очага. 5-летняя общая выживаемость пациентов с монолобарным поражением печени и биллобарным поражением печени составила  $82,1 \pm 5,5\%$  и  $85,4 \pm 3,8\%$ . 5-летняя общая выживаемость пациентов с солитарным, единичным и множественным поражением печени составила  $82,3 \pm 7,3\%$ ,  $89,8 \pm 6,8\%$  и  $89,9 \pm 5,2\%$  соответственно. 5-летняя общая выживаемость пациентов с размером максимального очага меньше 2, от 2 до 5 и больше 5 составила  $84,3 \pm 6,1\%$ ,  $90,1 \pm 3,9\%$  и  $80,7 \pm 6,6\%$  соответственно.

По мнению А. Sexena с соавт., наличие внепеченочных метастазов является неблагоприятным прогностическим фактором, ухудшающим общую выживаемость, что представляется логичным. Тем не менее, в представленном исследовании не получена достоверная разница в общей выживаемости между



пациентами с наличием внепеченочных метастазов и без них ( $p=0,513$ ). Общая 5-летняя выживаемость пациентов с внепеченочным поражением и без него составила  $88,3\pm 11,2\%$  и  $84,8\pm 3,2\%$ , соответственно. В немногочисленную группу больных с внепеченочными метастазами вошли 14 пациентов, у большинства из которых (12 больных) индекс пролиферативной активности первичной опухоли был G1 либо G2 (G1 – 5, G2 – 7, G3 – 2 случая). 2 пациента умерли: у одного Ki-67 первичной опухоли соответствовал G2 (прожил 37 мес. с момента выявления первичной опухоли), у другого – G3 (прожил 33 мес. с момента выявления первичной опухоли). Остальные 12 пациентов живы до настоящего времени (максимальная продолжительность жизни с момента выявления первичной опухоли составила 105 мес.). После хирургического удаления внепеченочных метастазов результаты оказались не хуже, чем в группе больных с ограниченным печенью метастатическим поражением. Отчасти, это можно объяснить небольшим количеством больных в этой группе.

Из всех 165 пациентов у 138 (83,6%) произведено оперативное удаление первичного опухолевого очага. 96 (58,2%) пациентам из этих больных выполнены резекции печени. Послеоперационные осложнения возникли у 80 больных (58,0%). Осложнения хирургического лечения были ассоциированы, главным образом, с удалением первичного очага. Частота тяжелых осложнений составила 12%. Из тяжелых осложнений были отмечены следующие: тромбоз сосудистых соустьев, панкреонекроз, парапанкреатический абсцесс, печеночная недостаточность, лимфорей. Эти осложнения развивались у больных после комбинированных и расширенных операций. Послеоперационная летальность – 0%.

Как показал анализ, хирургическое удаление первичного очага – еще один важный прогностический фактор, достоверно оказывающий влияние на выживаемость. В группе больных, перенесших хирургическое удаление первичного очага, общая 5-летняя выживаемость оказалась равной  $92,1\pm 2,6\%$  против  $59,1\pm 11,5\%$  при неудаленной первичной опухоли. Медиана общей выживаемости составила 160 и 75 мес. соответственно ( $p=0,0001$ ). В целом

результат сопоставимо с данными других авторов.

В работе проведено сравнение общей 5-летней выживаемости в зависимости от распространенности первичного опухолевого очага. Выявлено достоверное различие этого показателя между пациентами с первичной опухолью, ограниченной пределами пораженного органа (локализованная форма) и пациентами, у которых первичная опухоль выходила за пределы органа, инфильтрируя окружающую клетчатку и/или прилежащие органы (местнораспространенная форма). Общая 5-летняя выживаемость больных этих групп составила  $95,7 \pm 2,1\%$  и  $68,3 \pm 10,2\%$  соответственно (статистическое различие достоверно,  $p=0,0005$ ). Общая 5-летняя выживаемость с выявленными признаками перинеуральной и сосудистой инвазии и без таковой составила  $73,4 \pm 7,1\%$  и  $96,6 \pm 2,4\%$  (статистическое различие достоверно,  $p=0,00001$ ). Также достоверным оказалось различие в уровне общей 5-летней выживаемости в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах и без него:  $83,8 \pm 4,8\%$  и  $93,5 \pm 3,7\%$  соответственно (различие статистически достоверное,  $p=0,049$ ). Таким образом, местная распространенность первичного опухолевого очага, наличие/отсутствие метастазов в лимфатических узлах, наличие/отсутствие перинеуральной и сосудистой инвазии являются факторами влияния на выживаемость независимо от индекса пролиферативной активности. Поэтому важным хирургическим аспектом является выполнение регионарной нейро- и лимфодиссекции, даже в группе пациентов с низким значением Ki-67.

В работе проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости всех 165 больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, в зависимости от радикальности резекции печени или без резекции. У 81 больного (49,1%), которым выполнено радикальное (R0) удаление метастазов в печени (исследуемые группы 1а и 2а), общая 5-летняя выживаемость составила  $90,0 \pm 3,6\%$ . У 15 пациентов (9,1%) которым выполнены циторедуктивные операции (R1–R2) на печени (исследуемые группы 1б и 2б), общая 5-летняя выживаемость составила  $91,0 \pm 9,5\%$ . Остальным 69 пациентам (41,8%) которым хирургическое лечение на печени не выполнялось (исследуемые группы 3 и 4),

общая 5-летняя выживаемость составила  $76,8 \pm 5,8\%$ . Достоверное статистическое различие получено при сравнении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группах 1а/2а и 3/4 ( $p=0,003$  и  $p=0,011$  соответственно). Статистическое различие в уровнях 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между группами 1а/2а и 1б/2б оказалось недостоверное ( $p=0,569$  и  $p=0,902$  соответственно). Также статистически недостоверной оказалось различие в общей 5-летней выживаемости и выживаемости без прогрессирования между пациентами, которым выполнялось циторедуктивное удаление метастазов в печени и пациентами без хирургического лечения метастазов в печени ( $p=0,077$  и  $p=0,105$  соответственно).

Из 15 пациентов, перенесших циторедуктивную резекцию печени, у большинства больных индекс пролиферативной активности первичной опухоли был менее 20% (G1 – 4 пациента, G2 – 8 пациентов). У 3 больных этот показатель соответствовал G3. Двое больных из 15 умерли через 30 мес. и 222 мес. с момента установления первичного диагноза (G3 и G2 соответственно). До настоящего времени живы 13 пациентов (период наблюдения 11–174 мес.).

В группе из 138 пациентов после удаления первичного очага, проведена оценка общей 5-летней выживаемости пациентов с низкой и умеренной пролиферативной активностью (G1 и G2) в зависимости от объема резекции печени либо без резекции печени. Значения этого показателя в ряду: радикальная резекция печени, циторедуктивная резекция печени и без резекции печени составили  $97,7 \pm 2,2\%$ ,  $96,4 \pm 5,8\%$  и  $89,1 \pm 6,1\%$  соответственно. Выявлена статистически значимая разница между значениями общей 5-летней выживаемости в группах больных, перенесших резекцию, и неоперированных:  $p=0,008$  и  $p=0,047$  для оперированных на печени в объеме R0 и R1/R2 соответственно. Как видно, несмотря на статистическую достоверность, различие в общей 5-летней выживаемости невысоко, что объясняется относительной благоприятностью прогноза больных с G1–G2. Вместе с тем, более существенное различие было отмечено в уровнях 5-летней выживаемости без прогрессирования пациентов G1 и G2 после радикальной резекции печени, циторедуктивной

резекции печени и без резекции печени:  $24,9 \pm 6,5\%$ ,  $12,2 \pm 11,4\%$ ,  $3,6 \pm 3,6\%$ , соответственно. Статистически значимая разница была достигнута в 5-летней выживаемости без прогрессирования между пациентами после радикальной резекции печени и без резекции печени ( $p=0,004$ ). Различие между пациентами, перенесшими радикальную резекцию печени и циторедуктивную резекцию, равно как и между пациентами, после циторедуктивной резекции печени и без резекции печени, оказалось статистически незначимым ( $p=0,123$  и  $p=0,761$ , соответственно). Достоверной разницы в 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между пациентами с первичной опухолью G3 не было выявлено ( $p=0,845$  и  $p=0,674$ , соответственно).

Результаты проведенной работы продемонстрировали, что хирургическое удаление метастазов в печени является основным методом, который обеспечивает наиболее удовлетворительные отдаленные результаты. Резекция печени при G1 и G2 первичного очага после его удаления достоверно оказывает положительное влияние на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Представленные результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости ТАХЭ печени. Основным осложнением ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО пищеварительной системы явилась постэмболизационная холангиопатия, развившаяся в 7 (10,8%) случаях. Постэмболизационный синдром разной степени выраженности (тошнота, рвота, гипертермия, болевой синдром) отмечался в разной степени выраженности почти у всех пациентов в первые сутки после вмешательства и требовал симптоматической терапии. Эти проявления являются реакцией организма на ТАХЭ и их корректнее рассматривать как естественное постэмболизационное течение и не относить к разряду осложнений. Летальность после данного воздействия составила 1,5%. Один больной умер в раннем послеоперационном периоде от септических осложнений, возникших непосредственно после выполнения ТАХЭ.

В работе были проанализированы показатели 5-летней общей

выживаемости и выживаемости без прогрессирования после ТАХЭ 65 пациентов групп 2 и 3. Показатель общей 5-летней выживаемости всех 65 пациентов составил 63%, показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования после ТАХЭ составил 11%.

В работе проведено сравнение выживаемости больных в исследуемых группах 2, 3 и 4 в зависимости от степени злокачественности. Общая выживаемость больных G1 и G2 с проведением ТАХЭ и без него составила  $96,8 \pm 3,1\%$  и  $82,6 \pm 12,0\%$  (различие статистически достоверно,  $p=0,022$ ). Также статистически значимое различие было выявлено при сравнении 5-летней выживаемости без прогрессирования больных G1 и G2 после ТАХЭ и без него:  $16,3 \pm 4,9\%$  и  $0\%$  (различие статистически достоверно,  $p=0,020$ ). Достоверного различия между показателями 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между пациентами G3 выявлено не было ( $p=0,107$  и  $p=0,540$ ). В целом результат сопоставимо с данными Chen J.X., что большую эффективность метод ТАХЭ проявляет при высоко и умеренно дифференцированных опухолях. Тогда как при низкодифференцированных опухолях, ТАХЭ не улучшает общую выживаемость.

Таким образом, ТАХЭ печени достоверно увеличивает выживаемость в группах больных G1 и G2 с изолированными метастазами в печени, в группах больных, перенесших ранее резекцию печени и/или получавших системное лечение. Больные в группе G3 не продемонстрировали достоверной разницы показателей 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, что может быть связано с малым количеством наблюдений.

Проведены анализы результатов после ТАХЭ для лечения пациентов групп 2 и 3 с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени. Общая 5-летняя выживаемость 65 пациентов после ТАХЭ в группах больных, которым первичный очаг был удален и без его удаления, составила  $89,3 \pm 4,9\%$  и  $65,6 \pm 10,6\%$  ( $p=0,05$ ). Общая выживаемость пациентов после ТАХЭ в зависимости от объема опухолевого поражения печени (монолобарное либо биллобарное) составила  $74,8 \pm 10,6\%$  и  $60,2 \pm 6,8\%$ , однако данное различие не было достоверным

( $p=0,457$ ). 5-летняя выживаемость без прогрессирования этих больных составила  $16,8\pm 5,6\%$  и  $0\%$ . Различие также оказалось статистически недостоверным ( $p=0,240$ ). Общая выживаемость после ТАХЭ с максимальными размерами метастатических опухолевых узлов в печени меньше 2 см и больше 2 см составила  $79,3\pm 6,4\%$  и  $62,6\pm 9,8\%$  соответственно ( $p=0,042$ ), аналогичным образом, уровень выживаемости без прогрессирования этих больных отличался достоверно:  $13,5\pm 5,4\%$  и  $7,8\pm 4,8\%$  ( $p=0,047$ ). Общая 5-летняя выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных после ТАХЭ с единичным и множественным метастатическим поражением печени составила  $82,2\pm 6,4\%$  против  $60,8\pm 5,2\%$  и  $20,2\pm 5,4\%$  и  $0\%$  соответственно. Различие статистически достоверное в обоих случаях ( $p=0,026$  и  $p=0,008$  соответственно).

Таким образом, прогностически значимыми факторами, влияющими на общую 5-летнюю выживаемость больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени по результатам проведенного анализа, оказались: степень злокачественности (Ki-67), удаление первичного очага, количество и размер метастазов в печени.

Одной из важных задач данного исследования была оценка эффективности комбинации хирургического и рентгенэндоваскулярного лечения (ТАХЭ). Общая 5-летняя выживаемость пациентов групп 1, 2, 3 и 4 составила  $92,0\pm 3,9$ ,  $93,8\pm 6,1$ ,  $81,6\pm 7,6$ ,  $62,8\pm 11,3$ . По результатам анализированных данных получено достоверное различие в общей 5-летней выживаемости между пациентами групп 2 и 3 ( $p=0,045$ ), групп 3 и 4 ( $p=0,046$ ), статистически значимого различия между группами 1 и 2 ( $p=0,40936$ ) не выявлено. Статистически значимого различия в общей 5-летней выживаемости между пациентами, которым выполнено только хирургическое лечение по поводу метастазов в печени (группа 1), и пациентами, которым применялось комбинированное лечение в виде хирургического и рентгенэндоваскулярного (ТАХЭ) лечения (группа 2), получено не было. Получено достоверное различие в общей 5-летней выживаемости между пациентами группы 2 и пациентами, которым выполнилось ТАХЭ печени (группа 3) и между пациентами группы 3 и пациентами, которым проведено только

лекарственное лечение (группа 4).

Одной из задач, которую может решать ТАХЭ, как показало данное исследование, является уменьшение размеров метастазов в печени с возможностью последующего хирургического лечения. В группе 2 были единичные случаи, когда исходно нерезектабельные пациенты (ввиду объема опухолевого поражения печени) после проведения ТАХЭ оказывались резектабельными, как следствие эффективного воздействия.

Из 15 пациентов, перенесших циторедуктивные резекции печени, 9 больным выполнены ТАХЭ после циторедуктивной резекции. Один больной умер через 222 мес. с момента установления первичного диагноза. До настоящего времени живы 8 пациентов (период наблюдения от 11 до 174 мес.). У остальных 6 пациентов ТАХЭ после циторедуктивной резекции не выполнялось. Один больной умер через 30 мес. после выявления первичного диагноза. До настоящего времени живы 5 пациентов (период наблюдения 57–94 мес.).

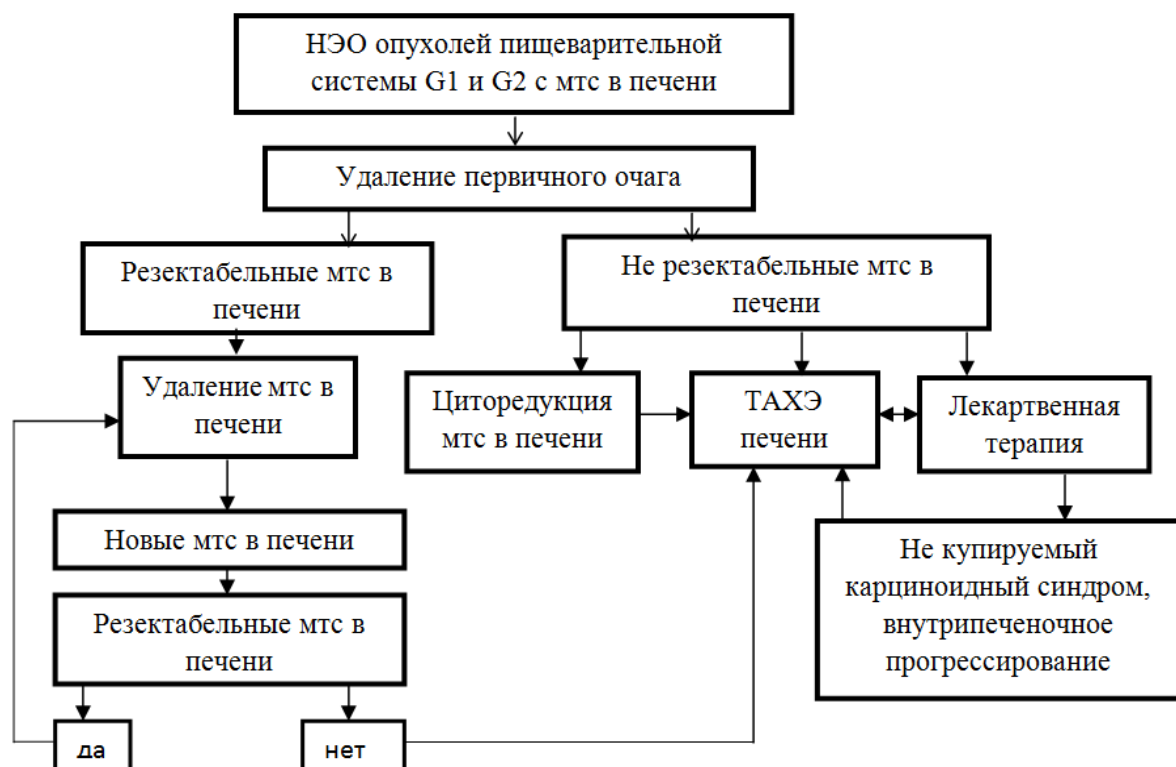
У 24 пациентов при наблюдении в период до 6 месяцев после радикальной резекции печени были выявлены метастазы в печени. Общая выживаемость 14 пациентов из группы 2 с проведением ТАХЭ после выявления метастазов в печени значительно лучше, чем 10 пациентов из группы 1 без ТАХЭ: показатели общей 5-летней выживаемости 10 пациентов из группы 1 составила  $35,6 \pm 18,6\%$ , медиана 63 месяца. Общая 5-летняя выживаемость 14 пациентов из группы 2 составила  $88,9 \pm 10,5\%$ , медиана 180 месяцев. По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости больных при выявлении метастазов в первые 6 месяцев после резекции печени ( $p=0,004$ ).

Лекарственная терапия аналогами соматостатина используется при нейроэндокринных опухолях для воздействия на симптомы болезни и подавления опухолевого роста. Многие исследователи считают целесообразным назначать аналоги соматостатина также при наличии только биохимического синдрома (повышение хромогранина А в сыворотке, 5-оксииндолуксусной кислоты в моче) без клинических проявлений. Антипролиферативная активность аналогов соматостатина изучалась в ряде исследований в разных странах и показала в ряде

случаев положительный эффект. К сожалению, мы не смогли провести полный анализ эффективности аналогов соматостатина в связи с недостаточно полной информацией в первичной документации анализируемых больных (так как подобные задачи ранее не ставились перед исследователями). В представленной работе получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости всех 165 больных в зависимости от лекарственной терапии аналогами соматостатина либо без нее. Общая 5-летняя выживаемость больных с проведением лекарственной терапии аналогами соматостатина составила  $95,8 \pm 8,6\%$ , общая 5-летняя выживаемость больных без проведения лекарственной терапии аналогами соматостатина составила  $75,3 \pm 5,6\%$ .

Полученный результат позволили разработать предложить алгоритм лечения больных НЭО пищеварительной системы G1 и G2 при наличии метастазов в печени (рис. 56). Приоритетным методом является хирургическое удаление первичного очага, с последующей резекцией печени, предпочтительно в радикальном варианте, но оправдана максимальная циторедуктивная резекция. В случае радикального удаления первичного очага пациент подлежит дальнейшему наблюдению. При выявлении новых метастазов следует рассмотреть вопрос повторной резекции печени либо проведения ТАХЭ. В случае циторедуктивной операции также целесообразно рассмотреть вопрос адьювантного проведения ТАХЭ. В случае исходно нерезектабельных метастазов НЭО (при изолированном поражении печени) проведения ТАХЭ, в качестве первой линии лечения в группе больных G1-G2 представляется более оправданным, однако, в рамках нашего исследования, ввиду малого количество наблюдений статистически обосновать данную точку зрения не представляется возможным. Приоритетность ТАХЭ или системного лекарственного лечения в этой группе больных следует изучить в ходе дополнительных исследований.





**Рисунок 56** – Алгоритм лечения больных НЭО пищеварительной системы G1 и G2 при наличии метастазов в печени

**ВЫВОДЫ**

1. Частота осложнений после резекции печени составила 39% (37 из 96 больных). Случаев послеоперационной летальности не было.
2. У 60 из 65 больных (93%), перенесших ТАХЭ, отмечен постэмболизационный синдром, купированный в короткие сроки, во всех случаях консервативно. Тяжелые осложнения отмечены в 7 случаях (11%). Летальность 1,5%.
3. 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после хирургического лечения составила 87% (медиана 165 мес.) и 18% (медиана 23 мес.) соответственно. Общая 5-летняя выживаемость с радикальной резекцией печени R0 составила  $90\pm 4\%$  против  $76\pm 6\%$  при хирургическом лечении печени ( $p=0,0036$ ). Общая 5-летняя выживаемость больных G1 и G2, перенесших резекцию печени в объеме R0 после удаления первичного очага и не оперированных, составила:  $98\pm 2\%$ ,  $89\pm 6\%$  соответственно ( $p=0,008$ ), 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила:  $25\pm 7\%$ ,  $4\pm 4\%$  соответственно ( $p=0,004$ ).
4. 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после ТАХЭ составила 63% и 11% соответственно. Общая 5-летняя выживаемость больных G1 и G2 с проведением ТАХЭ и без нее составила  $97\pm 3\%$  и  $83\pm 12\%$  соответственно ( $p=0,022$ ).
5. У больных, перенесших комбинированное лечение в виде резекции печени и ТАХЭ, общая 5-летняя выживаемость от момента впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли составила 93%.
6. Статистически значимыми прогностическими факторами при НЭО пищеварительной системы с метастазами в печени явились: степень злокачественности первичного очага ( $p=0,0036$ ); локализация первичного очага; (статистически значимая разница в 5-летней общей выживаемости между пациентами с НЭО поджелудочной железы и пациентами с НЭО тонкой кишки ( $p=0,049$ ) и между пациентами с НЭО тонкой кишки и пациентами с НЭО толстой

кишки ( $p=0,038$ ); удаление первичного очага ( $p=0,0001$ ); наличие/отсутствие перинеуральной и/или сосудистой инвазии ( $p=0,00001$ ); наличие/отсутствие метастазов в лимфатических узлах ( $p=0,049$ ); распространенность первичной опухоли ( $p=0,00058$ ).

7. На эффективность ТАХЭ оказывают влияние следующие факторы: степень злокачественности первичного очага ( $p=0,001$ ); удаление первичного опухолевого очага ( $p=0,05$ ); размеры метастатических узлов в печени (ОВ  $p=0,042$  и ВВП  $p=0,047$ ); количество метастатических узлов в печени (ОВ  $p=0,026$  и ВВП  $p=0,008$ ).

8. Оптимальными показаниями к ТАХЭ печени у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени являются: предшествовавшая резекция печени в объеме R1–R2, быстрое прогрессирование метастазов в печени и наличие карциноидного синдрома. Применение ТАХЭ образований в печени у больных с индексом пролиферативной активности первичной опухоли  $>20\%$  не привело к улучшению результатов лечения. Однако результаты статистически недостоверны ввиду малого количества наблюдений. Необходимы дополнительные исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургический метод лечения, оставаясь приоритетным для больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень, должен применяться во всех операбельных случаях. Удаление первичного очага и резекция печени при низком индексе пролиферации ( $Ki-67 < 20\%$ ) обеспечивают наилучшие отделенные результаты.
2. При внутripеченочном прогрессировании заболевания, независимо от наличия или отсутствия карциноидного синдрома, возможно выполнение циторедуктивной резекции печени с последующим ТАХЭ либо проведение ТАХЭ печени.
3. В случае нерезектабельных метастазов в печени в группах больных G1–G2 целесообразно рассмотреть возможность выполнения ТАХЭ печени в качестве первой линии лечения.
4. Рентгенэндovasкулярное лечение (ТАХЭ печени) показано больным, перенесшим любые виды лечения (резекция, системное лечение) при наличии выраженного карциноидного синдрома.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

НЭО – нейроэндокринная опухоль

НЭН – нейроэндокринная неоплазия

НЭР – нейроэндокринный рак

ДЭС – диффузная эндокринная система

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

G – гистологическая степень злокачественности

SEER – наблюдение, эпидемиология и конечные результаты (США)

ENETS – Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Ki 67 – индекс пролиферативной активности

MANEC – смешанные адено-нейроэндокринные карциномы

MiNEN – смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные неоплазии

TNM – Tumor Nodes Metastasis

AJCC – Американский объединенный комитет по онкологии

UICC – Международный противораковый союз

NCCN – Национальная онкологическая сеть (США)

ТАЭ – трансартериальная эмболизация

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

РЧА – радиочастотная абляция

ХЭ – химиоэмболизация

SST – соматостатин

SSTR – рецептор соматостатина

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

mTOR – мишень рапамицина млекопитающих

NSC – нейронспецифическая энолаза

ОВ – общая выживаемость

ВВВ – безрецидивная выживаемость

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Frilling A. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases / A. Frilling, G.C. Sotiropoulos, J. Li, et al. // *HPB*. – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 61–79.
2. Veenendaal L.M. Liver metastases of neuroendocrine tumours; early reduction of tumour load to improve life expectancy / L.M. Veenendaal, I.H. Borel Rinkes, C.J. Lips, et al. // *World J Surg Oncol*. – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 35.
3. Berge T. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12 year period / T. Berge, F. Linell // *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. – Section A. – 1976. – Vol. 84 (4). – P. 322–330.
4. Saha S. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience / S. Saha, S. Hoda, R. Godfrey, et al. // *Southern Medical Journal*. – 1989. – Vol. 82 (12). – P. 1501–1505.
5. Que F.G. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas / F.G. Que, D.M. Nagorney, K.P. Batts, et al. // *American Journal of Surgery*. – 1995. – Vol. 169 (1). – P. 36–43.
6. Benevento A. Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer / A. Benevento, L. Boni, L. Frediani, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 74 (1). – P. 24–29.
7. Поликарпова С.Б. Выбор тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями органов брюшной полости и забрюшинного пространства / С.Б. Поликарпова, А.С. Ожерельев, М.Б. Ориновский и др. // *Медицинский альманах*. – 2011. – Vol. 15 (2). – P. 83–86.
8. Godwin J.D. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases / J.D. Godwin // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36. – P. 560–569.
9. McDermott E.W. Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours / E.W. McDermott, B. Guduric, M.F. Brennan // *Br J Surg*. – 1994. – Vol. 81. – P. 1007–09.
10. Chamberlain R.S. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? / R.S. Chamberlain, D. Canes, K.T. Brown, et al. // *Journal of the American*

College of Surgeons. – 2000. – Vol. 190 (4). – P. 432–445.

11. Harring T.R. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review / T.R. Harring, N.T. Nguyen, J.A. Goss, et al. // *Int J Hepatol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 154–541.

12. Sarmiento J.M. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival / J.M. Sarmiento, G. Heywood, J. Rubin, et al. // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2003. – Vol. 197 (1). – P. 29–37.

13. Frilling A. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases / A. Frilling, A.K. Clift // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121 (8). – P. 1172–1186.

14. McEntee G.P. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors / G.P. McEntee, D.M. Nagorney, L.K. Kvols, et al. // *Surgery.* – 1990. – Vol. 108 (6). – P. 1091–1096.

15. Saxena A. Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach / A. Saxena, T.C. Chua, A. Sarkar, et al. // *Surgery.* – 2011. – Vol. 149 (2). – P. 209–220.

16. Ahlman H. Treatment of liver metastases of carcinoid tumors / H. Ahlman, G. Westberg, B. Wängberg, et al. // *World Journal of Surgery.* – 1996. – Vol. 20 (2). – P. 196–202.

17. Grazi G.L. Highly aggressive policy of hepatic resections for neuroendocrine liver metastases / G.L. Grazi, M. Cescon, F. Pierangeli, et al. // *Hepato-Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 47 (32). – P. 481–486.

18. Curley S.A. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients / S.A. Curley, P. Marra, K. Beaty, et al. // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 239. – P. 450–458.

19. Vogl T.J. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation / T.J. Vogl, N.N. Naguib, S. Zangos, et al. // *Eur J Radiol.* – 2009. – Vol. 72 (3). – P. 517–528.

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

21. Fendrich V. Liver-specific therapies for metastases of neuroendocrine pancreatic tumors / V. Fendrich, P. Michl, N. Habbe, D.K. Bartsch // *World Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 2 (10). – P. 367–373.
22. Yao J.C. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States / J.C. Yao, M. Hassan, A. Phan, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26 (18). – P. 3063–3072.
23. Panzuto F. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization / F. Panzuto, S. Nasoni, M. Falconi, et al. // *Endocr Relat Cancer*. – 2005. – Vol. 12. – P. 1083–1092.
24. Pape U.F. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / U.F. Pape, H. Jann, J. Müller-Nordhorn et al. // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113. – P. 256–265.
25. Ahmed A. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study / A. Ahmed, G. Turner, B. King, et al. // *Endocr Relat Cancer*. – 2009. – Vol. 16. – P. 885–894.
26. Öberg K. Endocrine tumours of the pancreas. Best Practice and Research / K. Öberg, B. Eriksson // *Clinical Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 19 (5). – P. 753–781.
27. Pavel M. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary / M. Pavel, E. Baudin, A. Couvelard, et al. // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 95. – P. 157–176.
28. Janson E.T. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center / E.T. Janson, L. Holmberg, M Stridsberg, et al. // *Ann Oncol*. – 1997. – Vol. 8. – P. 685–690.
29. Soga J. Statistical evaluation of 2001 carcinoid cases with metastases, collected from literature: a comparative study between ordinary carcinoids and atypical varieties / J. Soga // *J Exp Clin Cancer Res*. – 1998. – Vol. 17. – P. 3–12.
30. Sarmiento J.M. Pancreaticoduodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis / J.M. Sarmiento, M.B. Farnell, F.G. Que, D.M.



- Nagorney // *World Journal of Surgery*. – 2002. – Vol. 26 (10). – P. 1267–1271.
31. Williams E.D. The classification of carcinoid tumours / E.D. Williams, M. Sandler // *Lancet*. – 1963. – Vol. 1. – P. 238–239.
32. Solcia, E. Histological Typing of Endocrine Tumours: WHO International Histological Classification of Tumours / E. Solcia, G. Kloppel, L. Sobin // Berlin: Springer. – 2000. – P.156.
33. В.В Делекторская. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki-67) / В.В. Делекторская, Н.Е. Кушлинский // *Вестник РАМН*. – 2013. – Vol. 5. – P. 28–37.
34. Kilimatra D.S. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas / D.S. Kilimatra, F.T. Bosman, F. Cameiro, R.H. Hruban, et al. // *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. – Lyon, France : LARC Press. – 2010. – P. 322–326.
35. La Rosa S. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms / S. La Rosa, F. Inzani, A. Vanoli, et al. // *Hum Pathol*. – 2011. – Vol. 42. – P. 1373–1384.
36. Vanoli A. Four neuroendocrine tumor types and neuroendocrine carcinoma of the duodenum: analysis of 203 cases / A. Vanoli, S. La Rosa, C. Klersy, et al. // *Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 104. – P. 112–125.
37. Panzuto F. Risk factors for disease progression in advanced jejunoileal neuroendocrine tumors / F. Panzuto, D. Campana, N. Fazio, et al. // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 96. – P. 32–40.
38. Sugimoto S. The Ki-67 labeling index and lymphatic/venous permeation predict the metastatic potential of rectal neuroendocrine tumors / S. Sugimoto, K. Hotta, T. Shimoda, et al. // *Surg Endosc*. – 2016. – Vol. 30. – P. 4239–4248.
39. Майстренко Н.А. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, М.В. Лысанюк // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т. 21 (1). – С. 13–20.
40. Galland R.B. Carcinoid syndrome.Surgical management / R.B. Galland, L.H. // *Blumgart British Journal of Hospital Medicine*. –1986. –Vol.35(3). -P.166–170.

41. Mayo S.C. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis / S.C. Mayo, M.C. de Jong, M. Bloomston, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 18. – P. 3657–3665.
42. Søreide O. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors / O. Søreide, T. Berstad, A. Bakka et al. // *Surgery*. – 1992. – Vol. 111. – P. 48–54.
43. Mayo S.C. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis / S.C. Mayo, M.C. de Jong, C. Pulitano, et al. // *Ann Surg Oncol*. – 2010. – Vol. 17. – P. 3129–3136.
44. Saxena A. Liver-directed therapy for neuroendocrine neoplasm hepatic metastasis prolongs survival following progression after initial surgery / A. Saxena, T.C. Chua, J. Zhao, et al. // *J Surg Oncol*. – 2012. – Vol. 105. – P. 342–350.
45. Mayo S.C. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies / S.C. Mayo, J.M. Herman, D. Cosgrove, et al. // *Am Coll Surg*. – 2013. – Vol. 216. – P. 123–134.
46. Rosen C.B. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma / C.B. Rosen, D.M. Nagorney, H.F. Taswell, et al. // *Annals of Surgery*. – 1992. – Vol. 216 (4). – P. 493–505.
47. Scheele J. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries / J. Scheele, R. Stangl, A. Altendorf-Hofmann, F.P. Gall // *Surgery*. – 1991. – Vol. 110 (1). – P. 13–29.
48. Chen H. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? / H. Chen, J.M. Hardacre, A. Uzar, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 1998. – Vol. 187 (1). – P. 88–93.
49. Touzios J.G. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? / J.G. Touzios, J.M. Kiely, S.C. Pitt, et al. // *Annals of Surgery*. – 2005. – Vol. 241 (5). – P. 776–785.
50. Norton J.A. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors / J.A. Norton, R.S. Warren, M.G. Kelly, et al. // *Surgery*. – 2003. – Vol. 134 (6). – P. 1057–

1065.

51. Elias D. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study / D. Elias, P. Lasser, M. Ducreux, et al. // *Surgery*. – 2003. – Vol. 133 (4). – P. 375–382.

52. Musunuru S. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival / S. Musunuru, H. Chen, S. Rajpal, et al. // *Archives of Surgery*. – 2006. – Vol. 141 (10). – P. 1000–1004.

53. Yao K.A. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors / K.A. Yao, M.S. Talamonti, A. Nemcek, et al. // *Surgery*. – 2001. – Vol. 130 (4). – P. 677–685.

54. Nave H. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years / H. Nave, E. Mössinger, H. Feist et al. // *Surgery*. – 2001. – Vol. 129 (2). – P. 170–175.

55. Dousset B. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation / B. Dousset, O. Saint-Marc, J. Pitre, et al. // *World Journal of Surgery*. – 1996. – Vol. 20 (7). – P. 908–915.

56. Coppa J. Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors / J. Coppa, A. Pulvirenti, M. Schiavo, et al. // *Transplantation Proceedings*. – 2001. – Vol. 33 (1–2). – P. 1537–1539.

57. Jaeck D. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery / D. Jaeck, E. Oussoultzoglou, P. Bachellier, et al. // *World Journal of Surgery*. – 2001. – Vol. 25 (6). – P. 689–692.

58. Dejong C.H.C. Treatment of hepatic metastases of neuroendocrine malignancies: a 10-year experience / C.H.C. Dejong, R.W. Parks, E. Currie, et al. // *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. – 2002. – Vol. 47 (2). – P. 495–499.

59. Osborne D.A. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors / D.A. Osborne, E.E. Zervos, J. Strosberg, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – Vol. 13 (4). – P. 572–581.

60. Reddy S.K. Resection of noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: a

comparative analysis / S.K. Reddy, A.S. Barbas, C.E. Marroquin, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2007. – Vol. 204 (3). – P. 372–382.

61. Hibi T. Surgery for hepatic neuroendocrine tumors: a single institutional experience in Japan / T. Hibi, T. Sano, Y. Sakamoto, et al. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 37 (2). – P. 102–107.

62. House M.G. Differences in survival for patients with resectable versus unresectable metastases from pancreatic islet cell cancer / M.G. House, J.L. Cameron, K.D. Lillemoe, et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – Vol. 10 (1). – P. 138–145.

63. Gomez D. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumours: outcome and prognostic predictors / D. Gomez, H.Z. Malik, A. Al-Mukthar, et al. // *HPB*. – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 345–351.

64. Landry C.S. Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors / C.S. Landry, C.R. Scoggins, K.M. Mcmasters, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 97 (3). – P. 253–258.

65. Chambers A.J. The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors / A.J. Chambers, J.L. Pasiaka, E Dixon, et al. // *Surgery*. – 2008. – Vol. 144 (4). – P. 645–653.

66. Glazer E.S. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases / E.S. Glazer, J.F. Tseng, W. Al-Refaie, et al. // *HPB*. – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 427–433.

67. Strosberg J. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut / J. Strosberg, N. Gardner, L. Kvols // *Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 89 (4). – P. 471–476.

68. Frilling A. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease / A. Frilling, J. Li, E. Malamutmann, et al. // *British Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 96 (2). – P. 175–184.

69. Eriksson J. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors / J. Eriksson, P. Stålberg, A. Nilsson, et al. // *World Journal of Surgery*. – 2008. – Vol. 32 (5). – P. 930–

938.

70. Hellman P. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases / P. Hellman, T. Lundström, U. Öhrvall, et al. // *World Journal of Surgery*. – 2002. – Vol. 26 (8). – P. 991–997.

71. Boudreaux J.P. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned / J.P. Boudreaux, B. Putty, D.J. Frey, et al. // *Annals of Surgery*. – 2005. – Vol. 241 (6). – P. 839–846.

72. Kleine M. Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours / M. Kleine, H. Schrem, F.W. Vondran, et al. // *Br J Surg*. – 2012. – Vol. 99. – P. 88–94.

73. Ihse I. Neuroendocrine metastases of the liver / I. Ihse, B. Persson, S. Tibblin // *World Journal of Surgery*. – 1995. – Vol. 19 (1). – P. 76–82.

74. Clary B. Treatment of isolated neuroendocrine liver metastases / B. Clary // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – Vol. 10 (3). – P. 332–334.

75. Reddy S.K. Resection of noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: a comparative analysis / S.K. Reddy, A.S. Barbas, C.E. Marroquin, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2007. – Vol. 204 (3). – P. 372–382.

76. Azimuddin K. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors / K. Azimuddin, R.S. Chamberlain // *Surgical Clinics of North America*. – 2001. – Vol. 81 (3). – P. 511–525.

77. Егоров А.В., Васильев И.А. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства (обзор литературы) / А.В. Егоров, И.А. Васильев // *Фарматека*. – 2009. – Т. 2. – С. 23–27.

78. Wong R.J. Cytoreductive surgery / R.J. Wong, J.J. DeCosse // *Surgery Gynecology and Obstetrics*. – 1990. – Vol. 170 (3). – P. 276–281.

79. Que F.G. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors / F.G. Que, J.M. Sarmiento, D.M. Nagorney // *Cancer Control*. – 2002. – Vol. 9 (1). – P. 67–79.

80. Falconi M. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors / M. Falconi, R. Bettini, L. Boninsegna, et al. // *Journal of the Pancreas*. – 2006. – Vol. 7 (1). – P.150–156.

81. Que F.G. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors / F.G. Que, J.M. Sarmiento, D.M. Nagorney // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2006. – Vol. 574. – P. 43–56.
82. Moertel C.G. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors / C.G. Moertel // *Journal of Clinical Oncology*. – 1987. – Vol. 5 (10). – P. 1502–1522.
83. Thompson G.B. Islet cell carcinomas of the pancreas: a twenty-year experience / G.B. Thompson, J.A. Van heerden, C.S. Grant, et al. // *Surgery*. – 1988. – Vol. 104 (6). – P. 1011–1017.
84. Sarmiento J.M. Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach / J.M. Sarmiento, F.G. Que, C.S. Grant, et al. // *Surgery*. – 2002. – Vol. 132 (6). – P. 976–983.
85. Yang T.X. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases – a systematic review / T.X Yang, T.C. Chua, D.L. Morris // *Surg Oncol*. – 2012. – Vol. 21. – P. 299–308.
86. O’Toole D. Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours / D. O’Toole, O. Hentic, O. Corcos, et al. // *Neuroendocrinology*. – 2004. – Vol. 80 (1). – P. 79–84.
87. Fiore F. Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver metastases in neuroendocrine tumors / F. Fiore, M. Del Prete, R. Franco, et al. // *Endocrine*. – 2014. – Vol. 47 (1). – P. 177–182.
88. Gupta S. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival / S. Gupta, M. Johnson, R. Murthy, et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104 (8). – P. 1590–1602.
89. Pericleous M. Hepatic artery embolization in advanced neuroendocrine tumors: efficacy and long-term outcomes / M. Pericleous, M.E. Caplin, E. Tsochatzis, et al. // *Asia Pac J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 61–69.
90. Ruutiainen A.T. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver / A.T. Ruutiainen, M.C. Soulen, C.M. Tuite, et al. // *J*

Vasc Interv Radiol. – 2007. – Vol. 18. – P. 847–855.

91. Pitt S.C. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? / S.C. Pitt, J. Knuth, J.M. Keily, et al. // J Gastrointest Surg. – 2008. – Vol. 12. – P. 1951–1960.

92. Maire F. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study / F. Maire, C. Lombard-Bohas, D. O’Toole, et al. Neuroendocrinology. – 2012. – Vol. 96 (4). – P. 294–300.

93. Dong X.D. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients / X.D. Dong, B.I. Carr // Med Oncol. – 2011. – Vol. 28 (1). – P. 286–290.

94. Memon K. Chemoembolization and radioembolization for metastatic disease to the liver: available data and future studies / K. Memon, R.J. Lewandowski, A. Riaz, et al. // Curr Treat Options Oncol. – 2012. – Vol. 13 (3). – P. 403–415.

95. Strosberg J.R. Selective hepatic artery embolization for treatment of patients with metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors / J.R. Strosberg, J. Choi, A.B. Cantoret al. // Cancer Control. – 2006. – Vol. 13 (1). – P. 72–78.

96. Ho A.S. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors / A.S. Ho, J. Picus, M.D. Darcy, et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2007. – Vol. 188 (5). – P. 1201–1207.

97. Rinke A. 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 / A. Rinke, H.H. Muller, C. Schade-Brittinger, et al. // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27 (28). – P. 4656–4663.

98. Caplin M.E. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors / M.E. Caplin, M. Pavel, J.B. Cwikla, et al. // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371 (3). – P. 224–233.

99. Yao J.C. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors / J.C. Yao, M.H. Shah, T. Ito, et al. // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364 (6). – P. 514–23.

100. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L., et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364 (6). – P. 501–13.
101. Gaba R.C. Chemoembolization practice patterns and technical methods among interventional radiologists: results of an online survey / R.C. Gaba // *AJR Am J Roentgenol.* – 2012. – Vol. 198 (3). – P. 692–699.
102. Mio K. Transarterial Chemoembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors WITH Massive Hepatic Tumor Burden: Is the Benefit Worth the Risk? / K. Mio, W.D. Gail, A.S. Lawrence, et al. // *Annalsofsurgicaloncology.* – 2016. – Vol. 23 (12). – P. 4008–4015.
103. Таразов П.Г. Артериальная химиоэмболизация в лечении больных метастазами злокачественного карциноида в печень / П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2010. – Vol. 15 (3). – P. 19–24.
104. NCCN Guidelines Version 1.2015, Neuroendocrine Tumors. 2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf). Accessed August 4th, 2015.
105. Brown K.T. Particle embolization of hepatic neuroendocrine metastases for control of pain and hormonal symptoms / K.T. Brown, B.Y. Koh, L.A. Brody, et al. // *J Vasc Interv Radiol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 397–403.
106. Gupta S. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the m.d. anderson experience / S. Gupta, J.C. Yao, K. Ahrar, et al. // *Cancer J.* – 2003. – Vol. 9 (4). – P. 261–267.
107. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases / S. Gupta // *Semin Intervent Radiol.* – 2013. – Vol. 30 (1). – P. 28–38.
108. Liu Dm. Minimally invasive techniques in management of hepatic neuroendocrine metastatic disease / Dm. Liu, A. Kennedy, D. Turner, et al. // *Am J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 32 (2). – P. 200–215.
109. Kress O. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors: a retrospective single-center analysis / O. Kress, HJ. Wagner, M. Wied et al. // *Digestion.* – 2003. – Vol. 68 (2–3). – P. 94–101.



110. Roche A. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors / A. Roche, Bv. Girish, T. De Baere, et al. // *Hepatogastroenterology*. – 2004. – Vol. 51 (60). – P. 1751–1756.
111. Kamat Pp. Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases / Pp. Kamat, S. Gupta, Je. Ensor, et al. // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2008. – Vol. 31 (2). – P. 299–307.
112. Baere T. de. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results / T. de Baere, F. Deschamps, C. Teriitheau, et al. // *J Vasc Interv Radiol*. – 2008. – Vol. 19. – P. 855–861.
113. Guiu B. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads / B. Guiu, F. Deschamps, S. Aho, et al. // *J Hepatol*. – 2012. – Vol. 56. – P. 609–617.
114. Bhagat N. Phase II study of chemoembolization with drug-eluting beads in patients with hepatic neuroendocrine metastases: high incidence of biliary injury / N. Bhagat, D.K. Reyes, M. Lin, et al. // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2013. – Vol. 36. – P. 449–459.