

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-103-111>



Эффективность химиотерапии при метастатическом нейроэндокринном раке толстой кишки

Сейдинович А.^{1,2}, Гордеев С.С.^{1,3}, Маркович А.А.¹, Комаров И.Г.¹,
Алексанцев Д.В.¹, Мамедли З.З.¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Каширское ш., д. 24, г. Москва, 115478, Россия)

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

³ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка эффективности химиотерапии (ХТ) 1 линии у пациентов с НЭР толстой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: ретроспективное изучение историй болезней пациентов, проходивших лечение в период с 2000 по 2020 гг. по поводу метастатического нейроэндокринного рака (НЭР) толстой кишки. Основным анализируемым параметром была частота ответа на лечение по критериям RECIST в зависимости от использованной в I линии схемы, дополнительными — общая выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в исследование было включено 27 пациентов (у 13 исходно IV стадия заболевания и у 14 — прогрессирование после радикального лечения). 10 пациентов получали 1 линию ХТ по схеме EP, 4 — XELOX, 2 — FOLFIRI, 2 — Иринотекан и Цисплатин, 1 — самарий, 1 — ниволумаб, 1 — 5-фторурацил и лейковорин. Наиболее часто эффект лечения (частичный ответ или стабилизация) отмечался на фоне ХТ по схеме EP — у 60%. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 7,0 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: использование ХТ по схеме EP является предпочтительным из существующих вариантов терапии метастатического НЭР. Медиана ОВ у данной группы пациентов остаётся крайне низкой, актуально проведение новых клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринный рак толстой кишки, мелкоклеточный рак толстой кишки, крупноклеточный рак толстой кишки, химиотерапия 1 линии, метастатический рак.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Источники финансирования отсутствуют

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гордеев С.С., Сейдинович А. Эффективность химиотерапии при метастатическом нейроэндокринном раке толстой кишки. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 2, с. 103–111. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-103-111>

Chemotherapy efficacy in metastatic neuroendocrine colorectal cancer

Alen Seidinovich^{1,2}, Sergey S. Gordeev^{1,3}, Alla A. Markovich¹,
Igor G. Komarov¹, Denis V. Alexancev¹, Zaman Z. Mamedli¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Kashirskoye Shosse, 24, Moscow, 115522, Russia)

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russia)

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Odesskaya st., 54, Tyumen, 625023, Russia)

ABSTRACT AIM: to evaluate the effectiveness of first-line chemotherapy in patients with colorectal neuroendocrine cancer (NEC).

PATIENTS AND METHODS: a retrospective study included patients with metastatic colorectal NEC (2000-2020). The main analyzed parameter was the response rate to treatment according to the RECIST criteria, depending on the regimen used in the first line. The overall survival was additional parameter.

RESULTS: the study included 27 patients (13 with initial stage IV disease and 14 with progression after primary radical treatment). Ten patients in the 1st line underwent chemotherapy according to the EP scheme, 4 — XELOX,

2 — FOLFIRI, 2 — Irinotecan and Cisplatin, 1 — Samarium, 1 — Nivolumab, 1 — 5-FU-LV. Most often, the treatment effect (partial response or stabilization) was observed against the background of chemotherapy according to the EP scheme — in 60% of patients. The median OS was 7 months.

CONCLUSION: the use of chemotherapy according to the EP regimen is the preferred options for the treatment of metastatic colorectal NEC. The median OS in this group of patients remains extremely low, and new clinical trials are needed.

KEYWORDS: neuroendocrine cancer, first-line chemotherapy, metastatic cancer

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FINANCING: This study did not require additional funding

FOR CITATION: Gordeev S.S., Seidinovich A. Chemotherapy efficacy in metastatic neuroendocrine colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2023;22(2):103–111. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-103-111>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Сейдинович А., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия; e-mail: alen-s-99@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Alen Seidinovich, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russia; e-mail: alen-s-99@yandex.ru

Дата поступления — 21.02.2023

Received — 21.02.2023

После доработки — 23.03.2023

Revised — 23.03.2023

Принято к публикации — 17.05.2023

Accepted for publication — 17.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринный рак (НЭР) толстой кишки — редкое злокачественное новообразование. В научной литературе доступно лишь малое число серий клинических наблюдений [1–7].

Важным вопросом в лечении НЭР толстой кишки является выбор оптимального режима первой линии ХТ. В научной литературе есть небольшое число статей, в которых рассматривается эффективность первой линии химиотерапии (ХТ) при нейроэндокринном раке толстой кишки, преимущественно, в рамках публикаций, в которых объединены различные виды НЭР органов желудочно-кишечного тракта. Основной схемой лечения является комбинация этопозида и цисплатина [8,13]. При этом эффективность ХТ и прогноз заболевания могут значительно различаться в зависимости от конкретной локализации опухоли, а данные в отношении НЭР толстой кишки ограничены небольшими ретроспективными исследованиями [9,10].

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования была оценка частоты ответа метастатического НЭР толстой кишки на первую линию химиотерапии, а также изучение клинических характеристик группы пациентов с метастатическим НЭР толстой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективном изучении историй болезней пациентов, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и в ГБУЗ «Тюменский медицинский город» в период с 2000 по 2020 гг.

По кодам МКБ-0 1.4.1 8249/3, 82401, 8240/1, 8240/3.1, 8240/3, 82403, 82443, 8045/3.2, 8013/3, 80123, 85103, 8510/3, 8041/3.3, 80413, 8041/3, 8246/3, 8240/3.2 и МКБ-Х С20, С21.1 был отправлен запрос в архив на отбор историй болезней пациентов за период 2000–2020 гг.

Критериями включения в исследуемую группу были: гистологически верифицированный нейроэндокринный рак толстой кишки (Ki-67 > 20%, умеренная или низкая степень дифференцировки опухоли).

Стадирование осуществляли на основании данных МРТ малого таза, КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. Гистологическая оценка проводилась на основе патоморфологической классификации ВОЗ 2019 [11]. Стадирование осуществляли по системе UICC TNM (8-ая редакция). Также всем пациентам было проведено ИГХ исследование, что окончательно подтверждало диагноз нейроэндокринного рака.

Использовали следующие схемы химиотерапии: EP (Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов), XELOX (Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов), FOLFIRI (Иринотекан 180 мг/м² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м²

в/в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов), *цисплатин* и *иринотекан* (Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день + иринотекан 65 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели), *5-ФУ-ЛВ* (5-фторурацил 370–400 мг/м² 1–5 дни, в комбинации с высокой дозой лейковорина (200 мг/м² 1–5 дни) 6 циклов с интервалом 4 нед), *Ниволумаб* (240 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 14 дней), *Самарий* (1,5 мКи/кг веса тела больного). Основным анализируемым параметром была частота ответа на лечение по критериям RECIST 1.1 [12], дополнительными — общая выживаемость. Оценку эффекта лечения по критериям RECIST проводили при наличии хотя бы 1 контрольного обследования в течение 4 месяцев после начала химиотерапии. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ IBM SPSS (версия 25). Сравнение качественных критериев производили с помощью χ^2 -теста, использовали двухсторонний *p*. Общую выживаемость рассчитывали от даты выявления метастатического заболевания до даты смерти пациента. Выживаемость без прогрессирования рассчитывали от даты выявления метастатического заболевания до даты прогрессирования заболевания или даты смерти от других причин. Выживаемость анализировали с использованием метода Kaplan-Meier.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 27 пациентов (Рис. 1), у 14 из них было прогрессирование после первичного радикального лечения, у 13 — исходно метастатический НЭР. Большая часть пациентов имела возраст в диапазоне 50–70 лет (59%).

Первично-множественные злокачественные новообразования наблюдались у 4 (14,8%) пациентов, среди них у 1 (25%) НЭР был синхронным и у 3 (75%) — метакронным.

Наиболее частыми локализациями являлись прямая кишка и анальный канал (59%). Поражение лимфатических узлов наблюдалось у 21 (78%) пациента (Табл. 1).

Характер отдаленного метастазирования был разнообразным (Табл. 2), однако наиболее часто наблюдалось изолированное поражение печени, а именно у 10 (76,9%) пациентов.

Другими, наиболее редкими локализациями отдаленного метастазирования у пациентов в исследовании, стали изолированные метастазы в лимфоузлы левой запирательной области, левые внутренние подвздошные лимфоузлы, по брюшине вдоль общих подвздошных сосудов справа, канцероматоз брюшины, метастазы в переднюю брюшную стенку, метастатическое

Поиск историй болезни

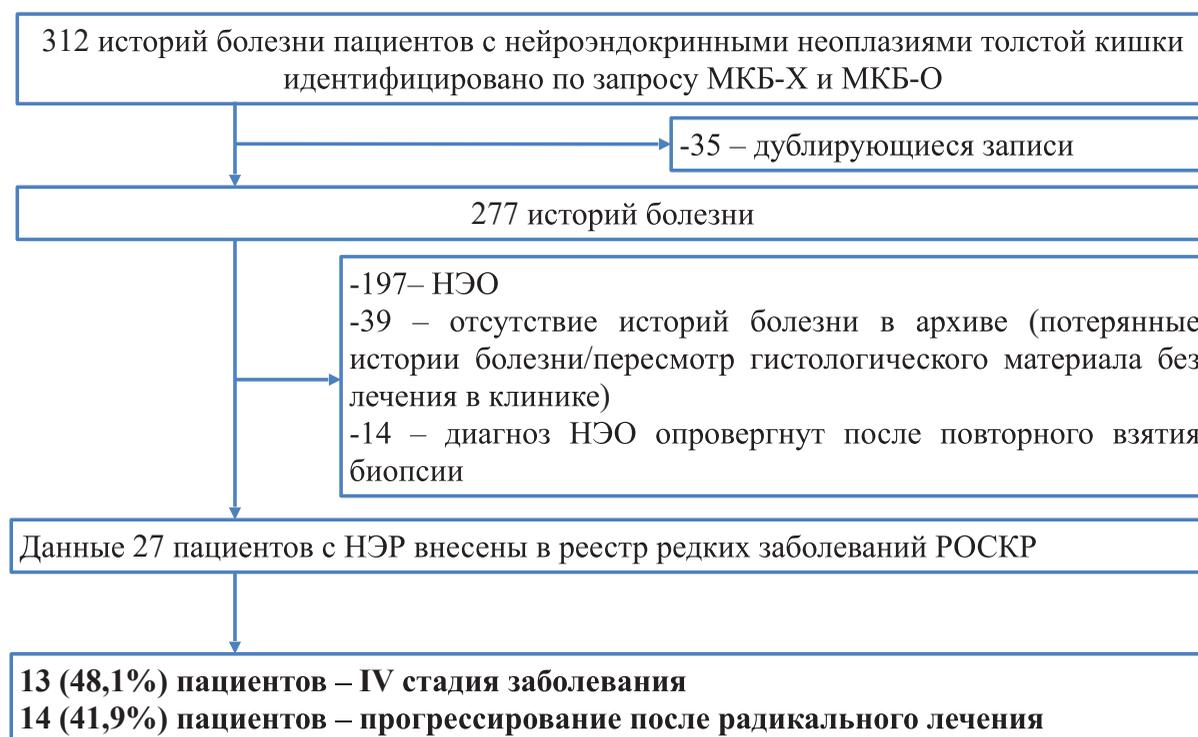


Рисунок 1. Набор пациентов в исследуемую группу

Figure 1. Recruitment of patients to the study group

Таблица 1. Характеристика группы пациентов с НЭР толстой кишки**Table 1.** Characteristics of the group of patients colorectal NEC

Характеристика	N = 27 (100%)
Пол	
– мужской	12 (44,6%)
– женский	15 (55,6%)
Возраст	
– 30–50 лет	9 (33,3%)
– 50–70 лет	16 (59,3%)
– > 70 лет	2 (7,4%)
ЕСОГ	
– 0–1	23 (85,2%)
– 2–3	4 (14,8%)
Стадия исходная	
– IA–IIB	4 (14,81%)
– IIIA–IIIB	10 (37,04%)
– IV	13 (48,15%)
Локализация	
– прямая кишка и анальный канал	16 (59,3%)
– левые отделы ободочной кишки	6 (22,2%)
– правые отделы ободочной кишки	5 (18,5%)
Размеры	
– 2–5 см	12 (44,4%)
– > 5 см	15 (55,6%)
сТ	
– 1-2	8 (29,6%)
– 3-4	19 (70,4%)
сN	
– 0	6 (22,2%)
– 1	21 (77,8%)
Гистологическое строение	
– Мелкоклеточный рак	8 (29,6%)
– Крупноклеточный рак	8 (29,6%)
– Нет данных	11 (40,8%)

поражение шейных и надключичных лимфоузлов, метастазы в яичник, метастазы в кости.

ЛЕЧЕНИЕ

В таблице 3 представлена характеристика проведённого лечения в группе пациентов с метастатическим НЭР. Удаление первичной опухоли было выполнено у 16 (55,2%) пациентов, 15 (93,8%) из которых были прооперированы в объёме резекции толстой кишки, а 1 (6,3%) выполнено местное иссечение опухоли. 5 (18,5%) пациентам не смогли начать ХТ 1-й линии в связи с низким функциональным статусом. Исходно было 3 пациента с IV стадией заболевания, из них 2

Таблица 2. Характер метастазирования у пациентов с метастатическим НЭР толстой кишки**Table 2.** Pattern of metastasis in patients with metastatic colorectal NEC

Зоны метастазирования	N (%), (n = 27)
Печень	11 (40,7%)
Забрюшинные лимфоузлы	7 (26,0%)
Головной мозг	2 (7,4%)
Легкие	1 (3,7%)
Другое	6 (22,2%)

Таблица 3. Виды проведённого лечения у пациентов с НЭР

Вид лечения	N (n = 27)	%
Удаление первичной опухоли		
Не проводилось	13	48,15
Местное иссечение	1	3,7
Резекция толстой кишки	13	48,15
Лучевая терапия на область малого таза		
ЛТ до I линии ХТ	3	10,3
ЛТ параллельно с I линией ХТ	2	6,9
ЛТ после I линии ХТ	1	3,4
Лекарственное лечение первой линии		
EP	10	37,1
XELOX	4	14,8
FOLFIRI	2	7,4
IP	2	7,4
Другие	3	11,1
Схема неизвестна	1	3,7
Без лечения	5	18,5
Другое лечение		
Проводилась ХТ 2 линии	5	18,5
Резекция метастазов в печени	4	14,8

Примечание: EP — этопозид и цисплатин, XELOX — капецитабин и оксалиплатин, FOLFIRI — 5-фторурацил, лейковорин и иринотекан, IP — иринотекан и цисплатин.

было выполнено удаление первичной опухоли, оба в экстренном порядке (перфорация опухоли у 1 пациента и кровотечение у другого) после операции пациенты не смогли начать ХТ в связи с низким функциональным статусом.

У 1 (20%) из этих пациентов были множественные метастазы в печени, а у двух других (40%) — распространённое поражение легких.

Два пациента с исходно нераспространённым процессом также не приступили к ХТ. У одного пациента (20%) выявлено прогрессирование опухолевого процесса в печени и, как следствие, низкий функциональный статус, а второй (20%) отказался от лечения. Что касается эффекта от лечения (Табл. 4), то наиболее часто он отмечался в группе пациентов,

Таблица 4. Ответ на лечение в зависимости от схемы I линии терапии у пациентов с НЭР
Table 4. Response to treatment depending on the scheme of the first line of therapy in patients with NEC

Схема лечения	Ответ на лечение			
	ПО	ЧО	СБ	ПБ
EP	–	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)
XELOX	1 (25%)	–	–	3 (75%)
FOLFIRI	–	–	1 (50%)	1 (50%)
IP	1 (50%)	–	–	1 (50%)
Самарий	–	–	–	1 (100%)
Ниволумаб	–	–	–	1 (100%)
5-ФУ-ЛВ	–	–	–	1 (100%)
Схема неизвестна			1 (100%)	

Примечание: ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, СБ — стабилизация болезни, ПБ — прогрессирование болезни, EP — эпотозид и цисплатин, XELOX — капецитабин и оксалиплатин, FOLFIRI — 5-фторурацил, лейковорин и иринотекан, IP — иринотекан и цисплатин.

Таблица 5. Ответ на лечение схемой I линии терапии у пациентов с НЭР в зависимости от гистологического типа
Table 5. Response to treatment with the first-line therapy regimen in patients with NEC depending on histological type

Гистологическое строение	Ответ на лечение			
	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Крупноклеточный	1 (12,5%)	2 (25%)	2 (25%)	3 (37,5%)
Мелкоклеточный	1 (14,3%)	1 (14,3%)	–	5 (71,4%)
Нет данных	–	1 (14,3%)	1 (14,3%)	5 (71,4%)

Примечание: ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, СБ — стабилизация болезни, ПБ — прогрессирование болезни, EP — эпотозид и цисплатин

получавших ХТ по схеме EP — 6 (60%) пациентов. У 3 (50%) из них был рак мелкоклеточного подтипа, у 1 (17%) — крупноклеточный, у 2 (33%) — не было данных. Частичный ответ отмечен у 4 (40%) пациентов, из них у 2 (50%) — мелкоклеточный, 1 (25%) — крупноклеточный, 1 (25%) — недифференцированный; стабилизация отмечена у 2 (20%) пациентов, из них 1 (50%) — крупноклеточный, 1 (50%) — неуточненный; прогрессирование было отмечено у 4 (40%) пациентов: 2 (50%) — крупноклеточный, 1 (25%) — мелкоклеточный, 1 (25%) — неуточненный.

В таблице 5 отмечены ответы на лечение схемой I линии терапии у пациентов с НЭР в зависимости от гистологического типа.

У 2 пациентов отмечен полный клинический ответ на ХТ, однако у 1 (мелкоклеточный рак) из них ХТ (IP) была назначена по поводу нерезектабельного локального рецидива и проводилась сразу после курса ЛТ. Оценка эффекта была только после завершения ЛТ и ХТ, что не позволяет оценить вклад этих компонентов лечения по отдельности.

У другого пациента (крупноклеточный подтип) ХТ (XELOX) проводили по поводу метастатического поражения тазовых лимфатических узлов, установленное по данным МРТ малого таза. Метастазы не были гистологически верифицированы, однако их размеры и МР-признаки метастатического

поражения полностью регрессировали после лечения.

Один пациент получал терапию ниволумабом в 1-й линии, т.к. прогрессирование развилось сразу после завершения адъювантной ХТ по схеме EP. Эффекта от лечения зарегистрировано не было. У двух пациентов в первой линии ХТ была назначена только монотерапия фторпиримидинами или самарием (был назначен у пациента с метастатическим поражением костей), в обоих случаях в связи с низким исходным функциональным статусом. В обоих случаях ответа на лечение не зарегистрировано.

Медиана наблюдения составила 43,6 мес. 2-летняя ОВ пациентов с метастатическим НЭР составила 11,3%, медиана ОВ — 6,0 мес. (95% ДИ, 2,4–9,7 мес.) (Рис. 2).

2-летняя ВБП составила 4,3%. Медиана ВБП пациентов с метастатическим НЭР составила 2,9 мес. (95% ДИ, 0,6–5,3 мес.) (Рис. 3).

В нашем исследовании также были обнаружены два пациента с высокими показателями выживаемости, несмотря на агрессивную природу опухоли.

У первого пациента опухоль располагалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки и была установлена исходная стадия IIIB. Первым этапом было проведено оперативное вмешательство в объеме резекции толстой кишки в 2017 году. Гистологически был верифицирован крупноклеточный нейроэндокринный

рак. Через 5,5 месяцев было выявлено прогрессирующее в брыжеечные и параортальные лимфоузлы. Гистологической верификации не проводилось. Было принято решение о проведении 7 курсов ХТ по схеме XELOX, на фоне которых отметили полную регрессию метастазов и нормализацию онкомаркера РЭА с 60 до 6.

Последнее наблюдение через 43 месяца после прогрессирования. Пациент умер от неизвестных причин, общая выживаемость составила 50 месяцев.

У другой пациентки был мелкоклеточный нейроэндокринный рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, стадия IIIB в 2009 году. Ей была проведена предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) с индукционной и консолидирующей ХТ по схеме EP (всего 6 курсов), затем выполнена брюшно-анальная резекция (БАР) прямой кишки.

Через 14 месяцев после первичного радикального лечения был выявлен рецидив по задней полуокружности верхней трети влагалища размерами 55 × 40 см с вовлечением шейки матки. Было принято решение о проведении трех курсов ХТ по схеме IP 1, 8, 15 дней. Был получен полный клинический ответ после 1 курса терапии. С третьим курсом ХТ проведена ЛТ РОД 2 Гр, СОД 24 Гр. На МРТ опухолевое образование в области влагалища не определяется. Ещё через 24 месяца выявлено повторное прогрессирующее — солитарный метастаз в головной мозг. В области ранее определяемого рецидива — без признаков опухолевого роста. Было проведено удаление метастаза правой затылочной области головного мозга с последующей ЛТ РОД 2,5Гр, СОД 30Гр на область удаленного метастаза. В июне 2014 года выявлен рецидив опухоли в области крестцово-остистой связки слева. Проведено

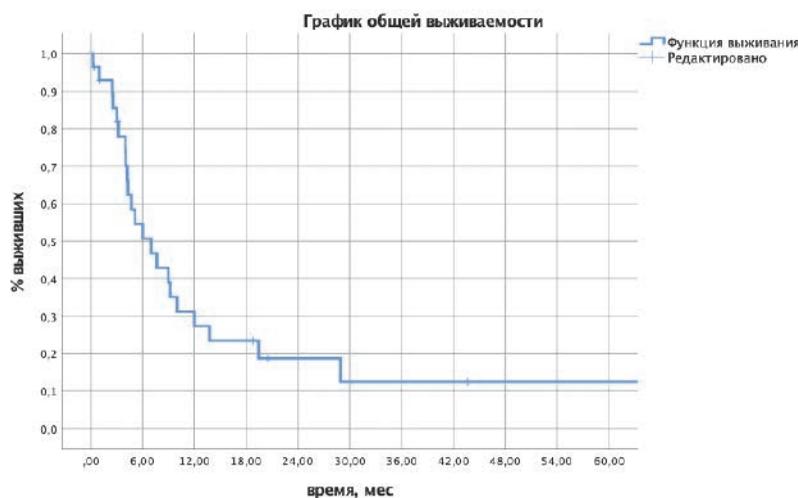


Рисунок 2. График ОБ пациентов с НЭР

Figure 2. OS of patients with NEC

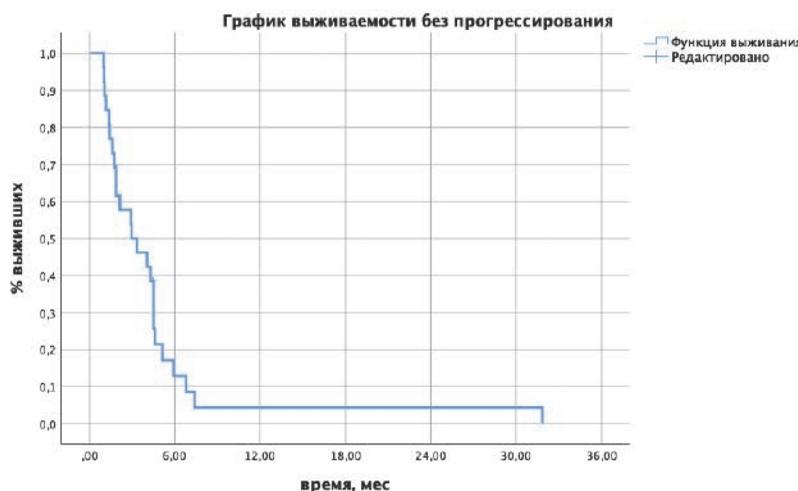


Рисунок 3. График ВБП пациентов с НЭР

Figure 3. PFS of patients with NEC

6 курсов химиотерапии по схеме: цисплатин 60 мг/м² в/в в 1 день + иринотекан 60 мг/м² в/в в 1, 8 дни, на фоне которой отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли в области крестцово-остистой связки.

В июне 2015 года проведена стереотаксическая лучевая терапия РОД 9Гр, СОД 27Гр на область рецидивной опухоли.

В январе 2016 года отмечена отрицательная динамика в виде метастаза в левую височную долю головного мозга и продолжение роста рецидивной опухоли в области крестцово-подвздошной связки. Была проведена химиотерапия по схеме: капецитабин 1500 мг/м² внутрь ежедневно 1–14 дни + темозоломид 150 мг/м² внутрь ежедневно 1–14 дни. В марте 2016 года проведено лечение «гамма-ножом» СОД 44 Гр метастаза в височной доле головного мозга. С октября 2016 года к терапии добавлен авастин.

В августе 2017 года отмечена отрицательная динамика ввиду увеличения размера очага в крестце. Далее назначена ХТ Циклофосфан + Доксорубицин.

Последнее наблюдение было проведено 06.12.2018. Пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания, общая выживаемость составила 116 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование ХТ по схеме ЕР является предпочтительным из существующих вариантов терапии метастатического НЭР, в нашей работе мы ориентировались только на данные об эффективности данной схемы из-за наличия только единичных наблюдений использования альтернативных режимов лечения. Частота ответа на лечение в нашей работе составила 60% по сравнению с 56,4–87,5%, по данным других авторов [1–5]. При этом схожие с нашими показатели были в исследованиях, в которых анализировали результаты лечения пациентов с локализацией НЭР только в толстой кишке — 42–62,5% [1,2,4], показатели в смешанных группах НЭР различных органов ЖКТ были выше — 74,5–87,5% [3,5]. Таким образом, вероятно более низкая чувствительность НЭР толстой кишки к химиотерапии по схеме по ЕР по сравнению с НЭР других органов ЖКТ. Другим возможным объяснением относительно низкой частоты ответа на химиотерапию в нашем исследовании могут быть недостатки сбора материала при ретроспективном анализе. Ответы на лечение при НЭР часто бывают нестойкими [2]. При ретроспективном анализе часть информации о промежуточной оценке эффекта могла быть утеряна (мы учитывали данные оценок эффекта не реже 1 раза в 4 месяца, но промежуточные данные

в течение этого интервала могли быть недоступны). Следует также отметить, что опубликованные данные о частоте ответа на первую линию ХТ в смешанной группе пациентов с НЭР органов ЖКТ [3] обычно выше, чем в работах, где изолированно представлены пациенты с НЭР толстой кишки [4].

Медиана ОВ пациентов в нашем исследовании с метастатическим НЭР составила 7,0 мес. (95% ДИ, 3,4–10,6 мес.) и была схожа с полученной в других работах — у пациентов с НЭР толстой кишки — 4,04–12,5 мес. [1,2,4,13], а в смешанных группах НЭР различных органов ЖКТ — 11–14 мес. [3,5], несмотря на то, что 27,6% пациентов в нашей работе имели столь быстрое прогрессирование заболевания, что даже не смогли начать первую линию ХТ. Высокая доля пациентов, которые не смогли начать лечение, говорит о необходимости ускоренного принятия клинических решений при выявлении пациентов с НЭР толстой кишки.

Недостатки нашего исследования напрямую связаны с ретроспективным характером анализа и разнородностью исследуемой группы. Не было единого стандартизованного плана лечения. Часть пациентов получали ХЛТ параллельно с проведением 1-й линии ХТ, что не позволяет объективно оценить вклад того или иного метода лечения. Не было также унифицированных подходов к определению показаний к хирургическому лечению, выбору схемы ХТ. Это привело к формированию небольших подгрупп пациентов, получавших различные виды лечения, сравнение между которыми затруднено. Также часть информации о промежуточных оценках эффекта химиотерапии могла быть потеряна в рамках ретроспективного анализа, в связи с чем частота зарегистрированных ответов на лечение могла оказаться заниженной.

Несмотря на эти недостатки, это одно из немногих исследований, в котором собрана группа НЭР толстой кишки, без объединения всех НЭР желудочно-кишечного тракта. Это позволяет более подробно изучить индивидуальные особенности течения и прогноза НЭР данной локализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭР толстой кишки — заболевание с крайне негативным прогнозом и высоким риском прогрессирования. Необходимо быстрое начало лечения, т.к. прогрессирование процесса часто препятствует началу специализированной терапии. Накопленные данные говорят в пользу использования схемы ЕР в качестве первой линии химиотерапии, что было подтверждено в нашей серии пациентов. Необходимо дальнейшее изучение данного заболевания и аккумуляция

информация в рамках крупных многоцентровых регистров.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Гордеев С.С., Сейдинович А., Мамедли З.З., Маркович А.А., Комаров И.Г., Алексанцев Д.В.*

Сбор и обработка материалов: *Гордеев С.С., Сейдинович А., Мамедли З.З., Маркович А.А., Комаров И.Г., Алексанцев Д.В.*

Статистическая обработка: *Гордеев С.С., Сейдинович А., Мамедли З.З., Маркович А.А., Комаров И.Г., Алексанцев Д.В.*

Написание текста: *Гордеев С.С., Сейдинович А., Мамедли З.З., Маркович А.А., Комаров И.Г., Алексанцев Д.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Sergey S. Gordeev, Alen Seydinovich, Zaman Z. Mammedli, Alla A. Markovich, Igor G. Komarov, Denis V. Aleksantsev*

Processing of the material: *Sergey S. Gordeev, Alen Seydinovich, Zaman Z. Mammedli, Alla A. Markovich, Igor G. Komarov, Denis V. Aleksantsev*

Writing of the text and statistical data processing: *Sergey S. Gordeev, Alen Seydinovich, Zaman Z. Mammedli, Alla A. Markovich, Igor G. Komarov, Denis V. Aleksantsev*

Editing: *Sergey S. Gordeev, Alen Seydinovich, Zaman Z. Mammedli, Alla A. Markovich, Igor G. Komarov, Denis V. Aleksantsev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Гордеев Сергей Сергеевич — к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия); ORCID 0000-0002-9303-8379.

Сейдинович Ален — студент 6 курса лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия); ORCID 0000-0002-5441-8424.

Мамедли Заман Заурович — к.м.н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия); ORCID 0000-0002-9289-1247.

Маркович Алла Анатольевна — к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии

имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия); ORCID 0000-0002-5548-1724

Комаров Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения №5 (эндокринной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия); ORCID 0000-0002-3495-5521

Алексанцев Денис Викторович — ординатор 1 года обучения по специальности «Онкология», ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия); ORCID 0000-0002-6478-0005

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey S. Gordeev — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); ORCID 0000-0002-9303-8379.

Alen Seydinovich — 6th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); ORCID 0000-0002-5441-8424.

Zaman Z. Mammedli — MD, PhD, Head of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); ORCID 0000-0002-9289-1247.

Alla A. Markovich — Candidate of Medical Sciences, p. n. With. Scientific Advisory Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); ORCID 0000-0002-5548-1724

Igor G. Komarov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Surgical Department No. 5 (Endocrine Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); ORCID 0000-0002-3495-5521
Denis V. Aleksantsev — resident of the 1st year of study in the specialty "Oncology", Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); ORCID 0000-0002-6478-0005

ЛИТЕРАТУРА

1. Conte B, George B, Overman M, et al. High-Grade Neuroendocrine Colorectal Carcinomas: A Retrospective Study of 100 Patients. *Clin*

Colorectal Cancer. 2016 Jun;15(2):e1–7. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26810202; PMCID: PMC4885752. doi: [10.1016/j.clcc.2015.12.007](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.12.007)

2. Patta A, Fakhri M. First-line Cisplatin Plus Etoposide in High-grade Metastatic Neuroendocrine Tumors of Colon and Rectum (MCRC NET). Review of 8 Cases. *Anticancer Research*. Mar 2011;31(3):975–978.
3. Frizziero M, et al. Carboplatin (CB) combined with oral or intravenous (IV) etoposide (ET) for advanced extra-pulmonary (EP) poorly differentiated (PD) neuroendocrine carcinoma (NEC): Real-world findings from two European neuroendocrine tumour society centers of excellence. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii472.
4. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, et al. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):2956–62. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24763982; PMCID: PMC4521622. doi: [10.1245/s10434-014-3725-3](https://doi.org/10.1245/s10434-014-3725-3)
5. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3). The NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):152–60. Epub 2012 Sep 11. doi: [10.1093/annonc/mds276](https://doi.org/10.1093/annonc/mds276)
6. Balasubramanyam S, O'Donnell BP, Musher BL, et al. Evaluating treatment patterns for small cell carcinoma of the colon using the national cancer database (NCDB). *J Gastrointest Cancer*. 2018. doi: [10.1007/s12029-018-0054-y](https://doi.org/10.1007/s12029-018-0054-y)
7. Барсуков Ю.А., Ким Д.Ф., Гуторов С.Л., и соавт. Редкое наблюдение и тактика лечения рецидива нейроэндокринного рака анального канала. *Тазовая хирургия и онкология*. 2012;(1):31–34. doi: [10.17650/2220-3478-2012-0-1-31-34](https://doi.org/10.17650/2220-3478-2012-0-1-31-34)
8. Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., и соавт.

- Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии. *Медицинский алфавит*. 2021;(37):20–24. doi: [10.33667/2078-5631-2021-37-20-24](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24)
9. Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, et al. Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review of a Controversial and Underestimated Diagnosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):273. doi: [10.3390/jcm9010273](https://doi.org/10.3390/jcm9010273)
10. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1599–1610.
11. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182–188. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895. doi: [10.1111/his.13975](https://doi.org/10.1111/his.13975)
12. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;62:132–7. Epub 2016 May 14. PMID: 27189322; PMCID: PMC5737828. doi: [10.1016/j.ejca.2016.03.081](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081)
13. Morizane C, et al. Effectiveness of etoposide and cisplatin-irinotecan and cisplatin therapy for patients with advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system: The TOPIC-NEC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022 Aug 18; [e-pub]. doi: [10.1001/jamaoncol.2022.3395](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3395)

REFERENCES

1. Conte B, George B, Overman M, et al. High-Grade Neuroendocrine Colorectal Carcinomas: A Retrospective Study of 100 Patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Jun;15(2):e1–7. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26810202; PMCID: PMC4885752. doi: [10.1016/j.clcc.2015.12.007](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.12.007)
2. Patta A, Fakhri M. First-line Cisplatin Plus Etoposide in High-grade Metastatic Neuroendocrine Tumors of Colon and Rectum (MCRC NET). Review of 8 Cases. *Anticancer Research*. Mar 2011;31(3):975–978.
3. Frizziero M, et al. Carboplatin (CB) combined with oral or intravenous (IV) etoposide (ET) for advanced extra-pulmonary (EP) poorly differentiated (PD) neuroendocrine carcinoma (NEC): Real-world findings from two European neuroendocrine tumour society centers of excellence. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii472.
4. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, et al. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):2956–62. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24763982; PMCID: PMC4521622. doi: [10.1245/s10434-014-3725-3](https://doi.org/10.1245/s10434-014-3725-3)
5. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3). The NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):152–60. Epub 2012 Sep 11. doi: [10.1093/annonc/mds276](https://doi.org/10.1093/annonc/mds276)
6. Balasubramanyam S, O'Donnell BP, Musher BL, et al. Evaluating treatment patterns for small cell carcinoma of the colon using the national cancer database (NCDB). *J Gastrointest Cancer*. 2018. doi: [10.1007/s12029-018-0054-y](https://doi.org/10.1007/s12029-018-0054-y)
7. Barsukov Yu.A., Kim D.F., Gutov S.L., et al. Rare observation and tactics of treatment of recurrent neuroendocrine anal cancer. *Pelvic surgery and oncology*. 2012;(1):31–34. (in Russ.). doi: [10.17650/2220-3478-2012-0-1-31-34](https://doi.org/10.17650/2220-3478-2012-0-1-31-34)
8. Evdokimova E.V., Artamonova E.V., Delektorskaya V.V., et al. Tactics of treatment of a new subgroup of Grade 3 NEO in the first line of therapy. *Medical Alphabet*. 2021;(37):20–24. (in Russ.). doi: [10.33667/2078-5631-2021-37-20-24](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24)
9. Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, et al. Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review of a Controversial and Underestimated Diagnosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):273. doi: [10.3390/jcm9010273](https://doi.org/10.3390/jcm9010273)
10. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1599–1610.
11. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182–188. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895. doi: [10.1111/his.13975](https://doi.org/10.1111/his.13975)
12. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;62:132–7. Epub 2016 May 14. PMID: 27189322; PMCID: PMC5737828. doi: [10.1016/j.ejca.2016.03.081](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081)
13. Morizane C, et al. Effectiveness of etoposide and cisplatin-irinotecan and cisplatin therapy for patients with advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system: The TOPIC-NEC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022 Aug 18; [e-pub]. doi: [10.1001/jamaoncol.2022.3395](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3395)