DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-13-20

Цитирование: Коломейцева А. А., Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Емельянова Г. С., Иванов А. М. и др. Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Особенности современной классификации, диагностики и лечения // Злокачественные опухоли 2018; 3:13–20

Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Особенности современной классификации, диагностики и лечения

А. А. Коломейцева¹, В. А. Горбунова¹, Н. Ф. Орел², Г. С. Емельянова³, А. М. Иванов¹, А. С. Одинцова¹, А. А. Феденко¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме: Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) – гетерогенная группа редких злокачественных опухолей, большинство из которых характеризуются агрессивным течением, склонностью к быстрому метастазированию и неблагоприятным прогнозом даже при локализованных стадиях болезни. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внесла уточнения в классификацию НЭН поджелудочной железы, выделив в самостоятельную группу высокодифференцированные панкреатические НЭО G3 (панНЭО G3) с индексом пролиферативной активности Ki-67 >20%. Верхний пороговый уровень Ki-67 в этой группе точно не установлен. Обычно он составляет 55%.

Низкодифференцированные панкреатические НЭН высокой степени злокачественности определены термином «панкреатический нейроэндокринный рак» (панНЭР G3). Несмотря на то что категория НЭО G3 официально принята только для панкреатических НЭН, многие специалисты по лечению НЭО применяют этот термин для всех высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ с индексом пролиферации Ki-67 в диапазоне с 20 до 55%. Клиническое поведение и терапевтические подходы при распространенных НЭО G3 и НЭР G3 ЖКТ и ПЖ отличаются. Основой лечения НЭР является химиотерапия комбинацией цитостатических препаратов этопозида и производных платины. Во второй линии могут использоваться режимы на основе иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов, темозоломида. Режимы химиотерапии на основе темозоломида, а также таргетная терапия являются более предпочтительными в качестве первой линии терапии для больных высокодифференцированными НЭО G3. Применение платиносодержащих режимов химиотерапии оправдано в случае неэффективности предшествующей терапии. Дальнейшие клинические исследования с включением большего количества пациентов позволяют определить оптимальную тактику лечения этой категории больных.

Ключевые слова: нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринные опухоли G3, нейроэндокринный рак, индекс пролиферативной активности Ki67

Введение

Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) представляют собой гетерогенную группу редких злокачественных опухолей, большинство из которых характеризуются агрессивным течением, склонностью к быстрому метастазированию и неблагоприятным прогнозом даже при локализованных стадиях болезни.

Заболеваемость низкодифференцированными НЭН ЖКТ и ПЖ довольно трудно анализировать, так как большинство канцер-регистров, включающих нейроэндокринные опухоли (НЭО), не содержат информацию о степени дифференцировки опухоли. Однако доступные для анализа эпидемиологические данные свидетельствуют о чрезвычайной редкости этих новообразований. Так, за-

болеваемость низкодифференцированными НЭН ЖКТ и ПЖ в Нидерландах составляет 0,54 на 100 000. Анализ базы данных SEER США (Surveillance, Epidemiology and End Results) свидетельствует о показателе заболеваемости колоректальным нейроэндокринным раком 0,2 на 100 000 человек в год [1, 2].

Особенности современной классификации

В 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была принята классификация НЭН ЖКТ и ПЖ на основании степени злокачественности (Grade), которая складывается из индексов пролиферативной и митотической активности опухолевых клеток [3]. Согласно классификации были выделены высокодифференцированные НЭО (низкой G1 и промежуточной G2 степени злокачественности) и низкодифференцированный нейроэндокринный рак (НЭР) G3 (табл. 1).

Классификация НЭН ЖКТ и ПЖ по степени злокачественности имеет важное прогностическое значение, подтвержденное рядом исследований [4–8]. В одно из них было включено 425 больных НЭО ПЖ. Пятилетняя выживаемость для опухолей низкой, средней и высокой степени злокачественности составила 75, 62 и 7% соответственно ($p < 0,001$) [6].

В 2017 г. ВОЗ внесла уточнения в классификацию НЭН ПЖ.

Примерно в 40% случаев нейроэндокринные новообразования низкой степени дифференцировки состоят не только из эндокринных клеток, но также из клеток аденокарциномы, перстневидноклеточного или, реже, плоскоклеточного рака. Если каждый из компонентов составляет не менее 30% клеток опухоли, новая классификация определяет их как смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные новообразования (MiNEN) [9]. В более ранней классификации ВОЗ 2010 г. эти опухоли определялись термином «смешанная аденонейроэндокринная карцинома» (MANEC) [10].

Ряд исследований, основанных на изучении прежде всего панкреатических НЭН (панНЭН), поставили под сомнение тот факт, что низкая степень дифференцировки опухоли и высокая степень злокачественности являются эквивалентными понятиями.

Существует небольшая группа пациентов, у которых опухоль при морфологическом исследовании выглядит как высокодифференцированная с менее чем 20 митозами в 10 репрезентативных полях зрения (РПЗ), но при этом индекс пролиферации Ki-67 составляет $>20\%$. Верхний пороговый уровень Ki-67 в этой группе точно не установлен. Обычно он не превышает 55%. В обновленной классификации ВОЗ 2017 г. эти опухоли обозначены как панкреатические НЭО G3 (панНЭО G3). Низкодифференцированные панкреатические НЭН высокой степени злокачественности определены термином «панкреатический нейроэндокринный рак G3» (панНЭР G3) [11–14] (табл. 2).

Несмотря на то что категория НЭО G3 официально принята только для панкреатических НЭН, многие специалисты по лечению НЭО считают целесообразным применять этот термин для всех высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ с индексом пролиферативной активности Ki-67 в диапазоне с 20 до 55% [12, 13].

В литературе имеются ограниченные данные, позволяющие оценить частоту истинных НЭО G3 относительно низкодифференцированных НЭР. В исследовании PRONET из 1340 вновь диагностированных НЭН 104 опухолевых образца были классифицированы как G3, из которых 21 образец (20%) был представлен высоко- или умеренно дифференцированными опухолями [15]. Вероятность выявления НЭО G3 возрастает, когда индекс пролиферации Ki-67 в опухоли составляет от 20 до 55%, выявляется экспрессия рецепторов соматостатина и первичная опухоль локализуется в поджелудочной железе.

Таблица 1. Классификация НЭО ЖКТ и ПЖ по степени злокачественности 2010 г.

Grade	Митотический индекс (в 10 РПЗ)	Индекс Ki67 (%)
G1	<2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

РПЗ – репрезентативные поля зрения

Таблица 2. Стадирование панкреатических НЭН по степени злокачественности согласно классификации ВОЗ 2017 г.

Степень дифференцировки Grade	Митотический индекс (в 10 РПЗ)	Индекс Ki67 (%)
Высокодифференцированные панНЭН (панНЭО)		
панНЭО G1	<2	≤ 2
панНЭО G2	2–20	3–20
панНЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированные панНЭН (панНЭР)		
панНЭР G3	>20	>20
Мелкоклеточный вариант	–	–
Крупноклеточный вариант	–	–
Смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные новообразования		

Низкодифференцированные НЭН ЖКТ и ПЖ высокой степени злокачественности – это агрессивные опухоли с плохим прогнозом течения и исхода болезни. Они делятся на крупноклеточный и мелкоклеточный подтипы.

Большинство исследователей сходятся во мнении об отсутствии разницы в прогнозе заболевания между крупноклеточными и мелкоклеточными опухолями ЖКТ и ПЖ, однако результаты анализа данных крупного голландского онкологического регистра показали лучшую выживаемость для пациентов с крупноклеточным подтипом опухоли [16].

По морфологической картине, биологическому поведению и ответу на противоопухолевую лекарственную терапию низкодифференцированные НЭН внелегочных локализаций зачастую сравнивают с НЭР легкого [17]. Тем не менее для НЭР легочной локализации наиболее характерными чертами, отличающими его от низкодифференцированных НЭН других локализаций, являются прямая связь с курением и частое метастазирование в головной мозг [18–20].

Клиническое течение

Клиническое течение низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ обусловлено множеством факторов: локализацией первичной опухоли, наличием метастазов, иммуноморфологическими особенностями опухоли. Наиболее

часто НЭР пищеварительного тракта локализуются в пищеводе, желудке, поджелудочной железе, дистальных отделах толстой кишки [21–23]. Для НЭО G3 первоисточником опухоли, как правило, является поджелудочная железа [24].

Практически все НЭР ЖКТ и ПЖ являются функционально неактивными опухолями, так как они не секреторуют биологически активные вещества, присущие высокодифференцированным НЭН [25]. Клиническая картина наиболее часто представлена как общими симптомами, связанными с наличием опухолевого процесса в организме (снижение массы тела, слабость, отсутствие аппетита, болевой синдром), так и специфическими, связанными с локализацией опухолевых очагов в организме (мелена, наличие крови в каловых массах, тошнота, рвота, признаки желтухи или кишечной непроходимости).

Начальные клинические проявления, обусловленные локализованной болезнью, неотличимы от других опухолей, возникающих в том же месте. Например, мелкоклеточный рак пищевода обычно характеризуется прогрессирующей дисфагией, потерей веса. При локализации опухоли в прямой кишке пациента беспокоят выделения слизи и крови с каловыми массами, вздутие живота, чувство переполненного кишечника, запоры. У большинства пациентов на момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы [26, 27].

Клиническое поведение НЭО G3 несколько хуже, чем высокодифференцированных НЭН G2, но при этом лучше, чем НЭР. Продолжительность жизни пациентов с распространенными НЭО G3 более чем в два раза выше, чем у пациентов с НЭР (40 и 17 мес. соответственно) [28].

Особенности диагностики

Для определения нейроэндокринной дифференцировки опухолевых клеток используется иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание на синаптофизин и хромогранин А (ХГА). Большинство НЭР ЖКТ и ПЖ характеризуются позитивным окрашиванием на оба маркера, однако окрашивание на ХГА может быть сниженным или вовсе отсутствовать [29–31]. Диагностическая ценность таких нейроэндокринных маркеров, как мембранный рецептор молекул нейрорадгезии CD56, нейронспецифическая енолаза (NSE) и белковый продукт гена 9.5 (PGP 9.5), является менее достоверной из-за их низкой специфичности [31].

ИГХ-анализ помогает в дифференциальной диагностике НЭР от НЭО G3. Так, при панНЭО G3 примерно в половине случаев определяется потеря белковой экспрессии DAXX и ATRX подобно панНЭО G1 и G2, тогда как потеря экспрессии Rb или аномальная экспрессия p53 говорит в пользу НЭР [32].

Для определения распространенности опухолевого процесса используют лучевые методы диагностики – КТ

и/или МРТ с внутривенным контрастированием, как правило, включающие исследование органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. ПЭТ/КТ с 18-ФДГ является высокоинформативным диагностическим методом при низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ. Исследование головного мозга рекомендовано только при наличии неврологической симптоматики.

Диагностические исследования с тропными к рецепторам соматостатина препаратами не рекомендованы, так как в большинстве случаев их экспрессия в опухоли отсутствует. Однако эти исследования могут быть полезными при НЭО G3 [33].

Лечение

Так как проведение проспективных исследований при низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ затруднительно ввиду редкости патологии, рекомендации по лечебной тактике основаны на ретроспективных наблюдениях и рекомендациях по лечению мелкоклеточного рака легкого.

Хирургический метод лечения может быть применим только при локализованных стадиях опухолевого процесса. Однако в большинстве случаев используется комбинированный подход с применением платиносодержащих режимов химиотерапии как для ранних, так и для диссеминированных форм болезни.

Для локализованных опухолей рекомендовано хирургическое удаление первичного очага с последующими четырьмя или шестью курсами адъювантной химиотерапии комбинацией этопозида и производных платины [33].

Исключением являются низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли пищевода, когда даже при локализованном опухолевом процессе рекомендовано проведение химиолучевого лечения. Так, в одном из исследований, включившем 199 больных мелкоклеточным раком пищевода, было показано, что продолжительность жизни пациентов, получающих системную терапию в комбинации с локальными методами лечебного воздействия, была значительно лучше, чем у тех, кому проводили только локальное лечение первичной опухоли (20 и 5 мес. соответственно) [34]. В другом обзоре, включившем 127 пациентов с локализованными стадиями мелкоклеточного рака пищевода, медиана общей выживаемости была выше у пациентов, получивших химиолучевое лечение, в сравнении с больными, которым проводилось хирургическое лечение в комбинации с химиотерапией (трехлетняя выживаемость – 50 против 24%) [35].

Кроме того, под сомнение ставится и целесообразность хирургического удаления первичного очага при локализованном мелкоклеточном раке прямой кишки, так как его применение, по данным немногочисленных исследований, не улучшает отдаленные результаты лечения [36, 37].

По аналогии с мелкоклеточным раком легкого химиолучевое лечение применяется при местнораспространенном низкодифференцированном НЭР ЖКТ и ПЖ. Этот подход может быть как самостоятельным методом лечения, так и частью комплексного лечения в качестве неоадьювантной терапии с последующим применением хирургического лечения.

При исходно диссеминированных низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ важно своевременное начало системной терапии. Как правило, назначается комбинация цитостатических препаратов этопозид и производных платины – цисплатина или карбоплатина (при наличии противопоказаний к цисплатину). Обычно проводится четыре или шесть курсов химиотерапии. В том случае, если у пациента отмечается нарастающая положительная динамика после шести курсов при удовлетворительной переносимости, допускается продолжение терапии до достижения максимального противоопухолевого ответа. Частота объективного ответа при применении этой схемы химиотерапии в исследованиях варьирует от 30 до 50%, медиана выживаемости без прогрессирования – от 4 до 6 мес., медиана продолжительности жизни – 11 мес. [38–41].

В том случае, если прогрессирование болезни наступает через 3–6 мес. после завершения первой линии химиотерапии, опухоль считается платиночувствительной и возможен возврат к схеме с производными платины. В случае платинорезистентного рецидива четких рекомендаций по поводу схем последующей химиотерапии не существует. Могут использоваться режимы на основе иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов, темозоломида.

Комбинация иринотекана с цисплатином при низкодифференцированных НЭР ЖКТ и ПЖ может быть альтернативой схеме «этопозид/производное платины» [42]. И хотя прямого сравнения двух режимов не проводилось, в ретроспективном анализе, представленном исследователями из Японии, включившем 258 больных НЭР ЖКТ и ПЖ, было показано превосходство схемы «иринотекан/цисплатин» над аналогичной схемой с этопозидом по частоте объективного ответа и медиане общей выживаемости (50 и 28%, 13 и 7,3 мес. соответственно). Однако режим химиотерапии не являлся в этом исследовании независимым предиктивным фактором выживаемости [43]. В Японии продолжается исследование, сравнивающее эффективность этих режимов химиотерапии при распространенном МРЛ в первой линии лечения [44].

Комбинация иринотекана с 5-фторурацилом может рассматриваться в качестве терапии второй линии при платинорезистентных опухолях, демонстрируя частоту объективного ответа около 30% и медиану ВБП – 4 мес. [45, 46].

Эффективность темозоломида как в комбинации с капецитабином, так и в монотерапии весьма умеренная, в связи с чем препарат может применяться во второй и по-

следующих линиях лечения низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ [47].

Оксалиплатинсодержащие схемы химиотерапии (FOLFOX) также могут применяться при прогрессирующих на первой линии лечения НЭР ЖКТ и ПЖ, демонстрируя в исследованиях частоту объективного ответа от 16 до 29% и медиану выживаемости без прогрессирования – от 2,9 до 4,5 мес. [26, 48].

Терапевтические подходы при НЭО G3 до конца не определены и требуют дальнейших исследований в этом направлении. Однако уже сейчас можно выделить основные отличия от таковых при НЭН высокой степени злокачественности.

При локализованных стадиях предпочтение отдается хирургическим методам лечения [49, 50].

Выбор лечебной тактики распространенных НЭО G3 зависит от многих факторов: пролиферативной активности опухоли, распространенности опухолевого процесса, скорости прогрессирования болезни, наличия в опухоли рецепторов соматостатина.

В отличие от НЭР ЖКТ и ПЖ, высокодифференцированные НЭО G3 малочувствительны к лекарственной комбинации этопозид и платиновых производных.

В большом ретроспективном исследовании, включившем 252 пациента, ЧОО на химиотерапию EP составила 42% для больных с индексом пролиферации $Ki67 \geq 50\%$ и 15% – для больных с $Ki67 < 50\%$ [41].

В другом исследовании, включавшем 125 пациентов с распространенными низкодифференцированными НЭН ЖКТ и ПЖ, у 12 больных была выявлена НЭО G3. Все пациенты в первой линии лечения получали этопозид в комбинации с производными платины. ЧОО у больных НЭК и НЭО G3 составила 35 и 17%, частота контроля болезни – 68 и 33% соответственно. Однако медиана общей выживаемости в группе с низкодифференцированными карциномами составила 16,4 мес., а в группе с высокодифференцированными НЭО G3 – не достигнута [12].

Режимы химиотерапии на основе темозоломида и других алкилирующих соединений, а также таргетная терапия являются более предпочтительными для больных с высокодифференцированными НЭО G3. Так, в один небольшой ретроспективный анализ было включено 15 больных панНЭО G3 (медиана $Ki67$ – 30%), прогрессирующих после терапии первой линии. Медиана ВБП составила 6 мес., медиана ОВ с момента начала лечения эверолимусом – 28 мес., у 40% пациентов наблюдалась стабилизация болезни в течение 12 мес. [51].

Заключение

За последнее десятилетие произошел значительный скачок в понимании биологии опухолевого роста нейроэндокринных новообразований. В большинстве своем

низкодифференцированные НЭН ЖКТ и ПЖ – это опухоли с высокостепенным потенциалом, быстрым ростом, обширными зонами метастазирования и неблагоприятным прогнозом. Однако расширение знаний в области морфологических и иммуногистохимических особенностей низкодифференцированных нейроэндокринных новообразований, особенностей клинического поведения, ответа на противоопухолевую лекарственную терапию и исхода заболевания позволило выделить небольшую группу НЭО G3, происходящих из поджелудочной железы, которые морфологически сходны с высокодифференцированными НЭО, имеют более благоприятное клиническое течение и малочувствительны к платиносодержащей химиотерапии. При этом продолжительность жизни боль-

ных диссеминированными НЭО G3 значимо лучше, чем пациентов с НЭР G3. Оптимальный режим химиотерапии первой линии местнораспространенных и метастатических НЭО G3 остается предметом дискуссий. Однако очевидно, что применение режимов на основе препаратов платины оправдано только в случае прогрессирования болезни и неэффективности предшествующей терапии.

Дальнейшие клинические исследования с включением большего количества пациентов позволят определить оптимальную тактику лечения, а также выработать алгоритм первой и последующих линий терапии этой категории больных.

Информация об авторах:

Алина А. Коломейцева, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: almed2002@mail.ru

Вера А. Горбунова, д.м.н., проф., в.н.с. отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: veragorbounova@mail.ru

Надежда Ф. Орел, д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: orel.nad@yandex.ru

Галина С. Емельянова, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, факультет дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: docgalina@mail.ru

Алексей М. Иванов, аспирант отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: doc-ivanov@bk.ru

Анастасия С. Одинцова, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: odincova.anastas@mail.ru

Александр А. Феденко, д.м.н., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedenko@eesg.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-13-20

For citation: Kolomeytseva A. A., Gorbunova V. A., Orel N. F., Emelianova G. S., Ivanov A. M. et al. High-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Modern classification, diagnostics and treatment. Malignant Tumours 2018; 3:13–20 (In Russ.)

High-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Modern classification, diagnostics and treatment

A. A. Kolomeytseva¹, V. A. Gorbunova¹, N. F. Orel², G. S. Emelianova³, A. M. Ivanov¹, A. S. Odintsova¹, A. A. Fedenko¹

¹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract: Poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP NENs) are rare malignancies, most of which are characterized by aggressiveness, a tendency to rapid metastasis and an unfavorable prognosis even when localized.

In 2017 World Health Organization (WHO) updated classification of GEP NENs and recognized the category of well-differentiated pancreatic NET G3, associated with Ki-67 index usually over 20%. The upper level of Ki-67 is not defined. Usually it is 55%. High-grade poorly differentiated pancreatic NENs are defined as pancreatic neuroendocrine carcinomas (panNECs). Although the NET G3 category is recognized for pancreatic neuroendocrine neoplasms only, many specialists consider it reasonable to apply this term to all well-differentiated GEP NETs with Ki-67 index in the 20 to 55 percent range.

Clinical behavior and therapeutic approaches for advanced GEP NECs and NETs G3 are different. Standard palliative chemotherapy for GEP NECs consists of cisplatin or carboplatin combined with etoposide. The second-line regimens include irinotecan-, oxaliplatin, fluoropyrimidine- and temozolomide-based regimens. Temozolomide-based chemotherapy regimens, as well as targeted therapy are more preferable as first line therapy for patients with NETs G3. The platinum-based chemotherapy regimens are considered at the time of disease progression. Further clinical studies with the inclusion of much more patients will determine the optimal treatment strategy for this category of patients.

Keywords: neuroendocrine neoplasms, neuroendocrine tumors G3, neuroendocrine carcinoma, proliferative index Ki67

Information about the authors:

Alina A. Kolomeytseva, MD, PhD Med, Senior Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: almed2002@mail.ru

Vera A. Gorbunova, MD, DSc Med, Professor, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: veragorbunova@mail

Nadezhda F. Orel, MD, DSc Med, Professor, Oncology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia, e-mail: orel.nad@yandex.ru

Galina S. Emelianova, MD, PhD Med, Assistant, Oncology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, e-mail: docgalina@mail.ru

Alexey M. Ivanov, Postgraduate student, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: doc-ivanov@bk.ru

Anastasia S. Odintsova, MD, PhD Med, Oncologist, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: odincova.anastas@mail.ru

Alexander A. Fedenko, MD, DSc Med, Head of the Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: fedenko@eesg.ru

Литература • References

1. Korse C. M., Taal B. G., van Velthuisen M. L., Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49. P. 1975.
2. Kang H., O'Connell J.B., Leonardi M. J. et al. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2007. Vol. 22. P. 183.
3. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения / Под ред. проф. В. А. Горбуновой. Москва, 2015. 34 с. [Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniya. (Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis and treatment). ed. V. A. Gorbunova. Moscow, 2015. 34 p. (In Russ.)].
4. Jann H., Roll S., Couvelard A. et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 3332–3341.
5. La Rosa S., Inzani F., Vanoli A. et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum. Pathol.* 2011. Vol. 42. P. 1373.
6. Strosberg J. R., Cheema A., Weber J. et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 3044.
7. Dolcetta-Capuzzo A., Villa V., Albarello L. et al. Gastroenteric neuroendocrine neoplasms classification: comparison of prognostic models. *Cancer*. 2013. Vol. 119. P. 36.
8. Strosberg J. R., Weber J. M., Feldman M. et al. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 420

9. La Rosa S., Sessa F., Uccella S. Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms (MiNENs): Unifying the Concept of a Heterogeneous Group of Neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2016. Vol. 27. P. 284.
10. Rindi G., Arnold R., Bosman F. T. et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: *WHO Classification Tumours of the Digestive System, 4th ed*, Bosman T. F., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D. (Eds). Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010. P. 13.
11. Scoazec J. Y., Couvelard A., Monges G. et al. Well-differentiated grade 3 digestive neuroendocrine tumors: myth or reality? The PRONET Study Group (abstract). *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 4129. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/100442-114>.
12. Heetfeld M., Chougnet C. N., Olsen I. H. et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015. Vol. 22. P. 657.
13. Coriat R., Walter T., Terris B. et al. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist.* 2016. Vol. 21. P. 1191.
14. Делекторская В. В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (всемирная организация здравоохранения, 2017) // Успехи молекулярной онкологии. 2017. № 3(4). С. 104–108. [Delektorskaya V. V. Pancreatic neuroendocrine tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). *Advances in molecular oncology.* 2017. Vol. 3(4). P. 104–108 (In Russ.).]
15. Scoazec J. Y., Couvelard A., Monges G. et al. Professional Practices and Diagnostic Issues in Neuroendocrine Tumour Pathology: Results of a Prospective One-Year Survey Among French Pathologists (the PRONET Study). *Neuroendocrinology.* 2017. Vol. 105(1). P. 67–76. Epub 2016 Jul 21.
16. Korse C. M., Taal B. G., van Velthuysen M. L., Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur. J. Cancer.* 2013. Vol. 49. P. 1975.
17. Walenkamp A. M., Sonke G. S., Sleijfer D. T. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 2009. Vol. 35. P. 228.
18. Brennan S. M., Gregory D. L., Stillie A. et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer.* 2010. Vol. 116. P. 888.
19. Terashima T., Morizane C., Hiraoka N. et al. Comparison of chemotherapeutic treatment outcomes of advanced extrapulmonary neuroendocrine carcinomas and advanced small-cell lung carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2012. Vol. 96(4). P. 324–332. Epub 2012 Aug 28.
20. Conte B., George B., Overman M. et al. High-Grade Neuroendocrine Colorectal Carcinomas: A Retrospective Study of 100 Patients. *Clin. Colorectal Cancer.* 2016. Vol. 15(2). P. e1–e7. Epub 2015 Dec 29.
21. Dasari A., Mehta K., Byers L. A. et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer.* 2018. Vol. 124. P. 807.
22. Sorbye H., Welin S., Langer S. W. 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. Vol. 24. P. 152.
23. Brenner B., Tang L. H., Shia J. et al. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin. Oncol.* 2007. Vol. 34. P. 43.
24. Coriat R., Walter T., Terris B. et al. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist.* 2016. Vol. 21. P. 1191.
25. Walter T., Tougeron D., Baudin E. et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur. J. Cancer.* 2017. Vol. 79. P. 158.
26. SEER Stat Database: Incidence — SEER9 Regs Research Data, November 2011 submission (1973–2010). Bethesda, MD: National Cancer Institute, Cancer Statistics Branch, 2013. <http://www.seer.cancer.gov>.
27. Klimstra D. S., Modlin I. R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 707.
28. Vélazoudom-Céphise F. L., Duvillard P., Foucan L. et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr. Relat. Cancer.* 2013. Vol. 20. P. 649.
29. Maru D. M., Khurana H., Rashid A. et al. Retrospective study of clinicopathologic features and prognosis of highgrade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008. Vol. 32. P. 1404.
30. Делекторская В. В. Морфологическая классификация нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Успехи молекулярной онкологии. 2016. № 3(3). С. 56–66. [Delektorskaya V. V. Morphological classification of digestive neuroendocrine neoplasms: the current concepts and controversies. *Advances in molecular oncology.* 2016. Vol. 3(3). P. 56–66 (In Russ.).]

31. Tang L. H., Basturk O., Sue J. J., Klimstra D. S. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016. Vol. 40. P. 1192.
32. Raj N., Valentino E., Capanu M. et al. Treatment Response and Outcomes of Grade 3 Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Based on Morphology: Well Differentiated Versus Poorly Differentiated. *Pancreas.* 2017. Vol. 46. P. 296.
33. Strosberg J. R., Coppola D., Klimstra D. S. et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 799
34. Casas F., Ferrer F., Farrús B. et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer.* 1997. Vol. 80. P. 1366.
35. Meng M. B., Zaorsky N. G., Jiang C. et al. Radiotherapy and chemotherapy are associated with improved outcomes over surgery and chemotherapy in the management of limited-stage small cell esophageal carcinoma. *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106. P. 317
36. Shafqat H., Ali S., Salhab M., Olszewski A. J.. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis. *Dis. Colon. Rectum.* 2015. Vol. 58. P. 294.
37. Smith J. D., Reidy D. L., Goodman K. A. et al. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. P. 2956.
38. Mitry E., Baudin E., Ducreux M. et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 81. P. 1351.
39. Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology.* 2016. Vol. 103(2). P. 172–185
40. Fazio N., Spada F., Giovannini M. Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view. *Cancer Treat. Rev.* 2013. Vol. 39. P. 270.
41. Sorbye H., Welin S., Langer S. W. 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. Vol. 24(1). P. 152–160.
42. Okita N. T., Kato K., Takahari D. et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer.* 2011. Vol. 14. P. 161.
43. Yamaguchi T., Machida N., Morizane C. et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci.* 2014. Vol. 105. P. 1176.
44. Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Etoposide Plus Cisplatin for Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. *U.S. National Library of Medicine.* <http://www.clinicaltrials.gov>.
45. Hentic O., Hammel P., Couvelard A. et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr. Relat. Cancer.* 2012. Vol. 19. P. 751.
46. Walter T., Tougeron D., Baudin E. et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur. J. Cancer.* 2017. Vol. 79. P. 158.
47. Olsen I. H., Sorensen J. B., Federspiel B. et al. Temozolomide as second or third line treatment of patients with neuroendocrine carcinomas. *Scientific. World. J.* 2012. Vol. 2012. 170496.
48. Hadoux J., Malka D., Planchard D. et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015. Vol. 22. P. 289.
49. Sharpe S. M., In H., Winchester D. J. et al. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Gastrointest. Surg.* 2015. Vol. 19. P. 117.
50. Haugvik S. P., Kaemmerer D., Gaujoux S. et al. Pathology and Surgical Treatment of High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: an Evolving Landscape. *Curr. Oncol. Rep.* 2016. Vol. 18. P. 28.
51. Panzuto F., Rinzivillo M., Spada F. et al. Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas G3. *Pancreas.* 2017. Vol. 46 (3). P. 302–305.