

Научная статья

УДК 616-006.699

DOI: 10.17816/pmj39558-68

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

М.В. Лысанюк, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко*

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия

MODERN OPPORTUNITIES AND PROBLEMATIC ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

M.V. Lysanyuk, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko*

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

Цель. Изучить современные возможности диагностики и определить доступные пути улучшения результатов лечения больных нейроэндокринными опухолями органов пищеварения. Нейроэндокринные опухоли – сложные для диагностики и лечения новообразования, преимущественно локализующиеся в органах пищеварительного тракта.

Материалы и методы. Изучены результаты наблюдения 325 больных нейроэндокринными опухолями: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 189 (58,1 %), поджелудочной железы (ПЖ) – у 125 (38,5 %), без установленной локализации – у 11 (3,4 %). Преобладали нейроэндокринные опухоли G1–G3 – 92,3 %, нейроэндокринные карциномы – 7,7 %. Лабораторная диагностика включала опухолевые маркёры (хромогранин-А, серотонин, 5-ГИУК и др.), инструментальная – эндоскопические (ФГС, ФКС), лучевые (УЗИ, СМКТ, МРТ), радиоизотопные (ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, 68-Ga-пептидами) и морфологические (гистология, иммуногистохимия) исследования.

© Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., 2022

тел. +7 911 121 52 45

e-mail: lysanyuk-maksim@rambler.ru

[Лысанюк М.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, SPIN: 5975-7654, ORCID: 0000-0003-3673-5562; Ромащенко П.Н. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, SPIN: 3850-1792, ORCID: 0000-0001-8918-1730; Майстренко Н.А. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова, SPIN: 2571-9603, ORCID: 0000-0002-1405-7660].

© Lysanyuk M.V., Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., 2022

tel. +7 911 121 52 45

e-mail: lysanyuk-maksim@rambler.ru

[Lysanyuk M.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, SPIN: 5975-7654, ORCID: 0000-0003-3673-5562; Romashchenko P.N. – Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Professor, Head of the Department and Clinic of Faculty of Surgery named after S.P. Fedorov, SPIN: 3850-1792, ORCID: 0000-0001-8918-1730; Maistrenko N.A. – Academician of RAS, MD, PhD, Professor, Department of Faculty of Surgery named after S.P. Fedorov, SPIN: 2571-9603, ORCID: 0000-0002-1405-7660].

Результаты. Неспецифические симптомы отмечены у 38–48 % пациентов, бессимптомное течение – у 20–25 %. Чувствительность ХГА составила 54 %, серотонина и 5-ГИУК – зависела от наличия карциноидного синдрома и распространенности опухоли. Многофазная СКТ является основным методом диагностики нейроэндокринных опухолей ТонК, позволяет дифференцировать нейроэндокринные опухоли ПЖ по степени злокачественности. Хирургический метод обеспечивает наилучшие результаты лечения больных неметастатическими нейроэндокринными опухолями, в случае генерализованных опухолей его сочетание с противоопухолевой терапией продлевает продолжительность жизни пациентов в 2 раза.

Выводы. Персонализированный лечебно-диагностический подход к обследованию больных нейроэндокринными опухолями, учитывающий особенности клинико-морфологического течения, обеспечивает оптимальное своевременное их выявление и лечение, улучшает выживаемость и качество жизни больных.

Ключевые слова. Нейроэндокринная опухоль, нейроэндокринная карцинома, хромогранин-А, карциноидный синдром, хирургическое лечение, циторедукция, биотерапия.

Objective. To study modern diagnostic capabilities and identify available ways to improve the results of treatment of patients with NET of the digestive organs. Neuroendocrine tumors (NET) are neoplasms difficult to diagnose and treat, which are localized mainly in the digestive tract.

Materials and methods. The results of observation of 325 patients with NET were studied: gastrointestinal tract – in 189 (58.1 %) persons, pancreas – in 125 (38.5 %), without established localization – in 11 (3.4 %). NET of various malignancy prevailed – 92.3 %. Laboratory diagnostics included tumor markers (CGA, serotonin, 5-HIAA, etc.), instrumental – endoscopic (FGS, FCS), radiation (US, CT, MRI), radioisotope (PET-CT with 18-FDG, 68-Ga-peptides) and morphological (histology, immunohistochemistry) research.

Results. Nonspecific symptoms were noted in 38–48 % of patients, asymptomatic course – in 20–25 %. The sensitivity of CGA was 54 %, serotonin and 5-HIAA – depended on the presence of carcinoid syndrome and the prevalence of the tumor. Multiphase CT is the main method of diagnosis of small intestinal NET, which allows you to differentiate pancreatic NET by the degree of malignancy. The surgical intervention provides the best results in the treatment of patients with non-metastatic NET, but in case of generalized tumors, its combination with antitumor therapy prolongs the duration of life in patients by 2 times.

Conclusions. Personalized therapeutic and diagnostic tactics, taking into account the clinical and morphological features of NET, ensures optimal detection and treatment, improves survival and quality of life among patients.

Keywords. Neuroendocrine tumor, neuroendocrine carcinoma, chromogranin-A, carcinoid syndrome, surgical treatment, cytoreduction, biotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы вопросы диагностики и лечения больных нейроэндокринными опухолями (НЭО) являются предметом дискуссий среди хирургов, онкологов и эндокринологов, что обусловлено значительным увеличением выявляемости пациентов, наличием у большинства из них выраженных эндокринно-метаболических нарушений, а также обнаружением более чем у половины генерализованного опухолевого поражения [1]. По сведениям международных канцер-регистров НЭО занимают второе место в

структуре новообразований поджелудочной железы (ПЖ) и являются наиболее распространенным типом злокачественных опухолей тонкой кишки (ТонК) [2]. Широкое применение эндоскопических методов визуализации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за последнее десятилетие привело к увеличению выявления НЭО желудка и прямой кишки в 10 раз [3]. Несмотря на значительные возможности лабораторной и инструментальной диагностики, во многих случаях НЭО выявляются с существенным опозданием [4]. Заболевание в среднем обнаруживается спустя 3–5 лет от появления начальных

клинических проявлений, которым зачастую не уделяется должного внимания, в связи с чем не назначается необходимое дополнительное обследование пациентов [5]. Сохраняются трудности с выбором оптимальной программы лабораторно-инструментальной диагностики, а также трактовкой полученных результатов обследований, что приводит к выбору необоснованного лечения – избыточной хирургической агрессии либо необоснованному отказу от оперативного лечения, применению недостаточно эффективных вариантов лекарственного лечения [6]. Достоверно подтверждено, что по сравнению с другими злокачественными новообразованиями НЭО отличаются «благоприятным» течением заболевания [7]. Следовательно, раннее выявление и назначение обоснованного лечения позволяет излечить либо значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных НЭО [8]. В связи с этим считаем возможным представить накопленный в клинике факультетской хирургии имени С.П. Фёдорова опыт обследования и лечения наиболее часто встречающихся пациентов с локализацией НЭО в органах пищеварительного тракта.

Цель исследования – изучить современные возможности диагностики и определить доступные пути улучшения результатов лечения больных нейроэндокринными опухолями органов пищеварения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщены результаты наблюдения 325 пациентов с НЭО, среди которых в последние 10 лет опухоли диагностированы у 255 (78,5 %). Женщин было 203 (62,5 %), средний возраст больных составил 56,5 г. НЭО ЖКТ выявлены у 189 (58,1 %) обследованных, НЭО ПЖ – у 125 (38,5 %), локализация опухоли при наличии отдаленных мета-

стазов осталась неустановленной у 11 (3,4 %) больных без первичного очага (НЭО БПО). НЭО ЖКТ преимущественно локализовались в желудке и ТонК – 69 (21,2 %) и 68 (20,9 %) пациентов соответственно, опухоли двенадцатиперстной кишки (ДПК) верифицированы у 4 %, червеобразного отростка (ЧО) – у 3,7 %, ободочной и прямой кишки – у 8,3 %. В структуре НЭО ПЖ преобладали нефункционирующие опухоли и инсулиномы – 61 (18,8 %) и 47 (14,5 %) пациентов соответственно, гастриномы подтверждены у 11, опухоли с карциноидным синдромом (КС) – у 3, вилома и глюкагонома – по одному случаю. В общей когорте обследованных НЭО различной злокачественности (Grade-1, Grade-2, Grade-3) составили 92,3 %, нейроэндокринные карциномы (НЭК) – 7,7 %. Среди наблюдаемых лиц у 35,1 % установлена IV степени онкологического заболевания. Обследование больных включало оценку клинических проявлений, лабораторных (нейроэндокринные маркёры – хромогранин-А (ХГ-А), нейронспецифическая енолаза (НСЕ), серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК), инсулин, гастрин; общие опухолевые маркёры – РЭА, СА19-9, СА72-4, АФП), а также инструментальных исследований (эндоскопических – ФГС, ФКС; лучевых – УЗИ, эндо-УЗИ, СКТ, МРТ, абдоминальная ангиография; радиоизотопных – ПЭТ-КТ с 18-ФДГ и/или 68-Ga-DOTA-пептидами). Морфологическая диагностика заключалась в гистологическом исследовании и обязательном иммуногистохимическом (ИГХ) подтверждении нейроэндокринной структуры (с антителами к клеточным маркёрам нейроэндокринной дифференцировки – ХГА, синаптофизин) и определении злокачественности опухоли (индекс пролиферации Ki-67). Хирургическое лечение проведено 79,7 % больным: оперированы в радикальном объеме 61,8 %, циторедуктивном – 17,9 %. Лекарственную терапию (био-, таргентную, химиотерапию)

получали 44 % пациентов. Непосредственные результаты хирургического лечения оценивали в соответствии с градацией класса осложнений по Clavien – Dindo [9]. Отдаленные результаты лечения изучены у 96,3 % больных: оценивали показатели течения онкологического заболевания – безрецидивную выживаемость (БРВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) [10]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 12. Применяли методы описания переменных, параметрического анализа, многофакторный анализ использовали с целью построения прогностических моделей заболевания [11]. В случаях нормального распределения анализируемых величин использовали среднее значение с указанием стандартной ошибки ($mean \pm SE$), когда распределение отличалось от нормального – применяли медиану с обозначением межквартильного интервала ($median [Q25; Q75]$). С целью оценки различий количественных показателей применяли параметрические методы статистического анализа: при сравнении в двух группах использовали непарный t -тест («тест Стьюдента»), в трех группах и более – дисперсионный анализ. Статистическую достоверность различия признаков оценивали с помощью тестов Kruskal – Wallis, Mann – Whitney U Test, Wald – Wolfowitz. Различия признаков в выборках считали статистически значимыми в случаях значения показателя достоверности $p < 0,05$. Сравнение выживаемости в группах больных оценивали методом Kaplan – Meier [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов ведущим клиническим признаком при обращении за медицинской помощью являлись боли в животе неспецифического характера, которые присутствовали у больных НЭО

ЖКТ и нефункционирующими НЭО ПЖ (нефНЭО ПЖ) в 38 и 47,5 % случаев соответственно. Следует отметить, что заболевание протекало бессимптомно и по сути являлось «случайной» находкой в ходе иного обследования у каждого пятого пациента с НЭО ЖКТ и у четверти нефНЭО ПЖ. Необходимо подчеркнуть, что в группе «бессимптомных» пациентов НЭО ЖКТ и нефНЭО ПЖ в 32,4 и 20 % случаев соответственно уже на момент обнаружения заболевания имелось генерализованное опухолевое поражение. Проявления КС (приливы, спастические боли в животе, диарея) присутствовали у больных НЭО ЖКТ в 19,5 % случаев, у пациентов с НЭО ПЖ – только в 2,4 %, что свидетельствует о достаточно редком его развитии при локализации опухоли в ПЖ и подтверждается исследованиями других авторов [12]. Результаты последующего обследования больных НЭО ЖКТ с КС показали, что опухоли в 92,3 % случаев локализовались в ТонК, в 84,6 % установлено генерализованное опухолевое поражение. Наибольшие трудности клинического выявления представляли больные функционирующими НЭО ПЖ: при инсулиноме в 78,7 % случаев первоначально ошибочно предполагали психоневрологические заболевания, во всех случаях гастриномы – язвенную болезнь. Среди наблюдаемых пациентов время от появления клинических признаков до диагностики НЭО ЖКТ составило $26,7 \pm 9,6$ мес., НЭО ПЖ – $30,2 \pm 9,9$ мес. (нефНЭО – $10,3 \pm 4,9$ мес., инсулиномы – $38,2 \pm 16,7$ мес., гастриномы – $80,4 \pm 35,8$ мес.). Полученные данные подтверждают результаты многочисленных исследований, указывающих на трудности клинической диагностики НЭО, которые в случае нефункционирующих опухолей отчасти обусловлены объективными трудностями в виде преобладания неспецифических признаков, при функционирующих опухолях – схожестью симптомов с иными заболеваниями [6]. Вме-

сте с тем многие авторы отмечают, что у значительной доли пациентов причиной поздней диагностики НЭО по-прежнему является недооценка начальных, порой малозначимых симптомов, что зачастую приводит к недостаточному обследованию, росту и системному прогрессированию опухоли [4]. По имеющимся сведениям, время от появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза НЭО составляет 3–5 лет с отсутствием тенденции к более раннему их обнаружению уже на протяжении многих лет [5].

Чувствительность ХГА в подтверждении нейроэндокринной структуры опухоли составила 54 %, однако различалась в зависимости от локализации и распространенности онкопроцесса. В случаях НЭО желудка чувствительность ХГА была наибольшей и составила 80 %, НЭО ЧО – только 9 %, при генерализованных опухолях достигала 60 %, локализованных и местнораспространенных – менее 33 %. Хотя ХГА считается универсальным маркером НЭО, результаты исследований указывают на значительную его зависимость не только от характеристик опухоли, но также соматического статуса пациента, пищевого рациона и принимаемых лекарственных препаратов, что в ряде случаев может приводить к гипердиагностике либо недооценке имеющих изменений [14]. По мнению некоторых исследователей, высокие значения ХГА присущи опухолям низкой злокачественности, тогда как при НЭК его уровень повышается незначительно либо может быть в пределах нормальных значений [6]. В анализируемой когорте больных установлена тенденции к более высокому уровню ХГА при опухолях Grade-1/2 по сравнению с Grade-3, однако статистически значимых различий не установлено ($p = 0,438$). В лабораторной диагностике НЭО продолжает широко применяться НСЕ. Вместе с тем в чувствительность маркера в диагностике НЭО пищеварительного тракта,

по нашим данным, составила менее 13 %. Схожие значения информативности НСЕ при НЭО ЖКТ представлены другими исследователями [15]. Чувствительность серотонина и 5-ГИУК, по нашим данным, у пациентов с НЭО без КС не превышает 12 %, при наличии КС составляет 86 и 75 % соответственно. Кроме того установлено, что повышение серотонина и 5-ГИУК в 3 раза выше верхней границы нормы достоверно указывает на генерализованный характер опухоли. В последние годы в клиническую практику внедряются новые методы лабораторной диагностики НЭО, в частности так называемая жидкостная биопсия опухолей, основанная на определении в крови фрагментов ДНК и РНК опухолевых клеток. Чувствительность метода в разы превышает ХГА и другие нейроэндокринные маркеры [16]. В литературе практически отсутствуют сведения о применении общих опухолевых маркеров (РЭА, СА19-9 и др.) в лабораторной оценке НЭО. Нами установлено, что повышение РЭА ≥ 2 раза выше нормы характерно для нейроэндокринных новообразований Grade-3, однако для СА19-9 такой зависимости не подтверждено, что, вероятно, обусловлено ограниченным числом наблюдений и, по нашему мнению, требует дальнейшего изучения.

В отличие от других новообразований, у больных НЭО значительно чаще возникают трудности с определением первичной опухоли и распространенности опухолевого поражения, которые обусловлены особенностями их биологии и онкогенеза [1]. Сохраняются трудности с выявлением инсулином, гастрином и НЭО тонкой кишки, у 10–15 % больных не удастся обнаружить первичную опухоль [4]. Определено, что эндоскопические методы исследований обеспечили выявление НЭО верхних и нижних отделов ЖКТ в подавляющем числе наблюдений (98,9 %), за исключением гастрином ДПК. Существенные сложности представляет ди-

агностика НЭО ТонК, обусловленные трудностью данного отдела ЖКТ для визуализации, а также небольшим размером самих опухолей, которые в 90 % случаев менее 1,0 см [6]. Изучив результаты инструментальных методов исследований, пришли к заключению, что наибольшую информативность в выявлении НЭО ТонК демонстрирует многофазная СКТ в режиме энтерографии. Установлено, что у этих пациентов вследствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов формируется опухолевый конгломерат брыжейки в виде опухолевого узла (узловая форма) либо опухолевой инфильтрации (инфильтративная форма). Чувствительность указанной методики СКТ в обнаружении непосредственно опухоли, по нашим данным, составила 20 %, опухолевого конгломерата брыжейки как характерного косвенного признака НЭО ТонК – 92,3 % [17]. В выявлении НЭО ПЖ, по мнению лучевых диагностов, наибольшую информативность демонстрирует СКТ с применением панкреатического протокола [4]. Кроме того, оценка денситометрических характеристик опухолей позволяет судить об их злокачественном потенциале [6]. Изучение томографической структуры НЭО ПЖ подтвердило возможность дифференцировать НЭО Grade-1/Grade-2 и Grade-3 по плотностным характеристикам опухолей в артериальную фазу сканирования, которая составила $112,1 \pm 40,2$ и $54 \pm 10,4$ HU соответственно ($p = 0,025$). В результате проведенных исследований были разработаны алгоритмы диагностики НЭО различных отделов пищеварительного тракта, применение которых обеспечило достоверную оценку заболевания и позволило сократить число НЭО БПО в 4,7 раза – с 52 случаев при поступлении до 11 по завершению обследования [18].

Выбор лечебной тактики у больных НЭО во многих случаях является достаточно сложным в связи с широким злокачествен-

ным потенциалом опухолей, наличием эндокринных гиперсекреторных синдромов, значительной долей генерализованных форм опухолевого поражения на момент выявления заболевания [6]. Остается предметом научных споров рациональный объем хирургического вмешательства у больных неметастатическими НЭО, в том числе с позиций соблюдения онкологической радикальности вмешательства при опухолях различной степени злокачественности [8]. Наибольшие дискуссии вызывает лечение пациентов с генерализованными НЭО в отношении показаний и объема хирургической циторедукции, выбора тактики лекарственного лечения, эффективного купирования изнуряющих пациентов эндокринных гиперсекреторных расстройств, прежде всего карциноидного синдрома [4].

Среди пациентов с локализованными формами НЭО ЖКТ в 62 % случаев, соответствовавших установленным критериям (опухоли $\leq 2,0$ см, отсутствии инвазии мышечного слоя, низкая/умеренная (G-1/G-2) степень злокачественности), хирургическое лечение проведено в объеме эндоскопического удаления опухоли. В наблюдениях, не отвечающих представленным требованиям, выполнены стандартного объема резекционные вмешательства. Осложнения хирургического лечения больных локализованными НЭО ЖКТ возникли у 3,5 % оперированных, Шв–IV класса – только у 2,4 %. Установлено, что в группе пациентов с НЭО желудка 1-го типа, у которых выявляется более 10 опухолей, ХГА ≥ 550 , гастрин ≥ 500 пмоль/л, повторное их возникновение в течение двух лет после удаления установлено более чем в трети случаев. По нашему мнению, таким пациентам после хирургического удаления опухолей целесообразно проведение терапии аналогами соматостатина, которая позволяет снизить риск рецидива, что подтверждают результаты исследований других авторов [3].

Объем оперативного вмешательства у больных локализованными НЭО ПЖ определяли с учетом размера, локализации, их функциональной активности. Хирургическое лечение инсулином ($\leq 3,0$ см, отсутствие контакта с главным панкреатическим протоком) в 75 % случаев проведено в объеме энуклеации, которая обеспечила хорошие онкологические результаты в виде отсутствия местного и системного рецидива у всех оперированных. В иных случаях локализованных НЭО ПЖ выполнены резекционные вмешательства. Послеоперационные осложнения возникли более чем у 58 % оперированных, однако Шв–IV класса достоверно чаще определялись после энуклеации, чем резекции, ПЖ – 24,3 против 2,8 %. Полученные нами результаты согласуются с мнением других исследователей о необходимости тщательного отбора пациентов для энуклеации ввиду высокого риска осложненного течения послеоперационного периода, порой с развитием фатального исхода [6].

В группе местнораспространенных форм НЭО пищеварительного тракта резекционные вмешательства реализованы в 97,2 % наблюдений. Значительная доля успешных резекций у этой категории пациентов обусловлена вовлечением в опухолевый процесс смежных органов, преимущественно за счет параканкрозных воспалительных изменений, чем истинной опухолевой инвазии, что отмечают многие исследователи [4]. Частота послеоперационных осложнений в этой когорте пациентов с НЭО ЖКТ (8,8 %) и НЭО ПЖ (40 %) достоверно не отличалась от показателей осложненного течения у оперированных локализованными опухолями.

У больных генерализованными НЭО пищеварительного тракта комбинированный лечебный подход (хирургия с последующим лекарственным лечением) реализован в 48,2 % наблюдений, в остальных случаях проводилась лекарственная терапия.

Превалирующим вариантом лекарственного лечения в 1-й линии являлась биотерапия – использована в 62,3 % наблюдений. В последующих линиях после прогрессирования химиотерапия применена у 50 % пациентов, таргетная терапия – у 26,7 %, биотерапия (коррекция дозировки и/или кратности введения препарата) – только у 22,1 %. Хирургические осложнения циторедукции (удаление первичного очага и метастазов) либо удаления первичной опухоли возникли у 22,7 и 18,2 % оперированных ($p = 0,684$), Шв–IV класса – только у 4,5 и 9,1 % соответственно ($p = 0,522$).

В ходе оценки отдаленных результатов лечения установлено, что опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость больных НЭО ЖКТ и ПЖ в случаях локализованных форм опухолей составила более 93 %, местнораспространенных – 66,8 и 77,8 % соответственно. Определено, что прогрессирование наиболее часто возникает при локализации опухолей в ПЖ (за исключением инсулином), ободочной и ТонК, а также при 4-м типе (НЭК) опухолей желудка. Проведенное изучение различных клинико-морфологических характеристик НЭО позволило установить, что достоверными предикторами прогрессирования у пациентов с локализованными НЭО являются размер опухоли $\geq 3,0$ см ($p = 0,001$) и индекс Ki-67 > 6 % ($p < 0,001$), местнораспространенными – размер опухоли $> 3,75$ см ($p = 0,003$).

Опухоль-специфическая выживаемость в течение 5 лет больных генерализованными НЭО ЖКТ не превышала 52 %, НЭО ПЖ – 47 %. В этой наиболее сложной для определения лечебной тактики группе пациентов выявлена достоверная зависимость онкологической выживаемости от варианта проводимого лечения. В частности, установлено, что 5-летняя выживаемость больных, которым проведена циторедукция либо была удалена первичная опухоль с последующим

противоопухолевым лекарственным лечением, составила 88,2 и 64,6 % соответственно, в группе только с лекарственной терапией – не превышала 28,8 %. Полученные результаты сравнения различных лечебных подходов у больных генерализованными НЭО свидетельствуют, что комбинированное лечение, включающее обоснованную хирургическую агрессию и последующее лекарственное лечение позволяет увеличить продолжительность жизни таких пациентов в 2 раза по сравнению с проведением только лекарственной терапии.

В последние годы большое внимание уделяется поиску характеристик НЭО, позволяющих достоверно прогнозировать течение заболевания, персонализировать лечебную тактику с учетом особенностей пациента и биологических свойств опухоли [19]. Нами также было изучено влияние различных характеристик опухоли на исход заболевания у наблюдаемых больных НЭО. В результате многофакторного анализа клинико-лабораторных и морфологических особенностей установлено, что в определении прогноза 5-летней выживаемости наиболее весомыми в порядке убывания значимости являются степень злокачественного потенциала опухоли (Grade), метод лечения, локализация опухоли и возраст пациента. На основании полученных результатов была разработана оригинальная математическая модель, позволяющая прогнозировать исход заболевания у больных НЭО с точностью 85,4 %. Проведенный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, прогностических критериев заболевания позволил усовершенствовать программу лечебной тактики у больных НЭО различных отделов пищеварительного тракта [20]. Применение в повседневной клинической практике предложенных и апробированных лечебных алгоритмов способствует выбору персонализированной лечебной тактики, обеспечит

увеличение продолжительности и улучшит качество жизни больных НЭО.

Выводы

1. Результаты всестороннего анализа возможностей диагностики и лечения больных НЭО пищеварительного тракта позволяют заключить, что эти опухоли по-прежнему представляет существенные трудности для своевременного выявления в связи наличием неспецифических симптомов у 38–48 % пациентов, бессимптомным течением – у 20–25 %.

2. Чувствительность ХГА в общей когорте составляет 54 %, зависит от локализации НЭО и распространенности опухолевого поражения, серотонин и 5-ГИУК демонстрируют наибольшую информативность при наличии КС. Повышение РЭА у больных НЭО ≥ 2 раза выше нормы характерно для опухолей Grade-3. Многофазная СКТ является основным методом диагностики НЭО ТонК, в случаях НЭО ПЖ – позволяет дифференцировать их по степени злокачественности.

3. Хирургический метод обеспечивает наилучшие результаты лечения больных метастатическими НЭО, в случае генерализованных опухолей его сочетание с противоопухолевой лекарственной терапией в 2 раза увеличивает продолжительность жизни пациентов. Лечебная тактика у больных НЭО должна быть персонализированной и строиться с учётом клинико-морфологических особенностей опухолей.

Библиографический список

1. *Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shib T., Yao J.C.* Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (10): 1335–1342.

2. Das S., Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr. Oncol Rep.* 2021; 23 (4): 43.

3. Öberg K. The Genesis of the Neuroendocrine Tumors Concept: From Oberndorfer to 2018. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2018; 47 (3): 711–731.

4. Kaliszewski K., Ludwig M., Greniuk M., Mikułaj A., Zagórski K., Rudnicki J. Advances in the Diagnosis and Therapeutic Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs). *Cancers (Basel)*. 2022; 4 (8): 2028.

5. Singh S., Granberg D., Wolin E., Warner R., Sissons M., Kolarova T., Goldstein G., Pavel M., Öberg K., Leyden J. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J. Glob. Oncol.* 2016; 3 (1): 43–53.

6. Takayanagi D., Cho H., Machida E., Kawamura A., Takashima A., Wada S., Tsunoda T., Kobno T., Shiraishi K. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (5): 1119.

7. Chi W., Warner R.R.P., Chan D.L., Singh S., Segelov E., Strosberg J., Wisnivesky J., Kim M.K. Long-term Outcomes of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2018; 47 (3): 321–325.

8. Hijioka S., Morizane C., Ikeda M., Ishii H., Okusaka T., Furuse J. Current status of medical treatment for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and future perspectives. *Jpn J Clin. Oncol.* 2021; 51 (8): 1185–1196.

9. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250 (2): 187–196.

10. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 3-е изд., доп. Пер. с

англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Гэотар-Медиа 2019; 216.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера 2002; 312.

12. Grozinsky-Glasberg S., Davar J., Hofland J., Dobson R., Prasad V., Pascher A., Dencke T., Tesselaar M.E.T., Panzuto F., Alståge A., Connolly H.M., Obadia J.F., Riebelmann R., Toumpanakis C. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol.* 2022; 25: e13146.

14. Jilesen A.P., van Eijck C.H., Busch O.R., van Gulik T.M., Gouma D.J., van Dijkum E.J. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg.* 2016; 40 (3): 715–28.

15. Öberg K., Modlin I.M., De Herder W., Pavel M., Klimstra D., Frilling A., Metz D.C., Heaney A., Kwekkeboom D., Strosberg J., Meyer T., Moss S.F., Washington K., Wolin E., Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (9): e435–e446.

16. Shab D., Lamarca A., Valle J.W., McNamara M.G. The Potential Role of Liquid Biopsies in Advancing the Understanding of Neuroendocrine Neoplasms. *J Clin Med.* 2021; 10 (3): 403.

17. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Особенности диагностики и хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки. *Таврический медико-биологический вестник* 2020; 23 (2): 100–109.

18. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные технологии в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2015; 174 (1): 26–33.

19. Lee L., Ito T., Jensen R.T. Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019; 19 (12): 1029–1050.

20. Лысанюк М.В. Оптимизация диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2020; 47.

REFERENCES

1. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shib T., Yao J.C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (10): 1335–1342.

2. Das S., Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep.* 2021; 23 (4): 43.

3. Öberg K. The Genesis of the Neuroendocrine Tumors Concept: From Oberndorfer to 2018. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2018; 47 (3): 711–731.

4. Kaliszewski K., Ludwig M., Greniuk M., Mikułaj A., Zagórski K., Rudnicki J. Advances in the Diagnosis and Therapeutic Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs). *Cancers (Basel)* 2022; 4 (8): 2028.

5. Singh S., Granberg D., Wolin E., Warner R., Sissons M., Kolarova T., Goldstein G., Pavel M., Öberg K., Leyden J. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J. Glob. Oncol.* 2016; 3 (1): 43–53.

6. Takayanagi D., Cho H., Machida E., Kawamura A., Takashima A., Wada S., Tsunoda T., Kobno T., Shiraiishi K. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropan-

creatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (5): 1119.

7. Chi W., Warner R.R.P., Chan D.L., Singh S., Segelov E., Strosberg J., Wisni-vesky J., Kim M.K. Long-term Outcomes of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2018; 47 (3): 321–325.

8. Hijioka S., Morizane C., Ikeda M., Ishii H., Okusaka T., Furuse J. Current status of medical treatment for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol.* 2021; 51 (8): 1185–1196.

9. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slan-kamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250 (2): 187–196.

10. Petri A., Sebin K. Naglyadnaya medicinskaya statistika, 3-e izd., dop.; Per. s angl. pod red. V.P. Leonova. Moscow: Geotar-Media 2019; 216 (in Russian).

11. Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Prime-nenie paketa prikladnyh programm Statistica. Moscow: MediaSfera 2002; 312 (in Russian).

12. Grozinsky-Glasberg S., Davar J., Hofland J., Dobson R., Prasad V., Pascher A., Denecke T., Tesselaar M.E.T., Panzuto F., Al-båge A., Connolly H.M., Obadia J.F., Riechelmann R., Toumpanakis C. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol.* 2022; 25: e13146.

14. Jilesen A.P., van Eijck C.H., Busch O.R., van Gulik T.M., Gouma D.J., van Dijkum E.J. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg.* 2016; 40 (3): 715–28.

15. Oberg K., Modlin I.M., De Herder W., Pavel M., Klimstra D., Frilling A., Metz D.C.,

Heaney A., Kwekkeboom D., Strosberg J., Meyer T., Moss S.F., Washington K., Wolin E., Liu E., Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (9): e435–e446.

16. Shab D., Lamarca A., Valle J.W., McNamara M.G. The Potential Role of Liquid Biopsies in Advancing the Understanding of Neuroendocrine Neoplasms. *J Clin Med.* 2021; 10 (3): 403.

17. Lysanyuk M.V., Romashchenko P.N., Majstrenko N.A. Osobennosti diagnostiki i hirurghicheskogo lecheniya bol'nyh nejroendokrinnyimi opuholyami tonkoj kishki. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2020; 23 (2): 100–109 (in Russian).

18. Majstrenko N.A., Romashchenko P.N., Lysanyuk M.V. Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii nejroendokrinnyh opuholej podzheludchnoj zhelezy. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* 2015; 174 (1): 26–33 (in Russian).

19. Lee L., Ito T., Jensen R.T. Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019; 19 (12): 1029–1050.

20. Lysanyuk M.V. Optimizaciya diagnostiki i lecheniya nejroendokrinnyh opuholej zheludchno-kishechnogo trakta i podzheludchnoj zhelezy: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg 2020; 47 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 26.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Лысанюк, М.В. Современные возможности и проблемные аспекты диагностики и лечения больных нейроэндокринными опухолями / М.В. Лысанюк, П.Н. Ромашченко, Н.А. Майстренко // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 58–68. DOI: 10.17816/pmj39558-68

Please cite this article in English as: Lysanyuk M.V., Romashchenko P.N., Maistrenko N.A. Modern opportunities and problematic aspects of diagnostics and treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 58-68. DOI: 10.17816/pmj39558-68