

ЛЫСАНЮК

Максим Викторович

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.17 – хирургия

14.01.12 – онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург, 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук профессор

РОМАЩЕНКО Павел Николаевич

доктор медицинских наук профессор

ОРЛОВА Рашида Вахидовна

Официальные оппоненты:

Кригер Андрей Германович – доктор медицинских наук профессор, лауреат премий Правительства России и Правительства Москвы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, отделение абдоминальной хирургии, заведующий отделением;

Егоров Алексей Викторович – доктор медицинских наук профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), хирургическое абдоминальное отделение, заведующий отделением;

Горбунова Вера Андреевна – доктор медицинских наук профессор, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, главный научный консультант.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

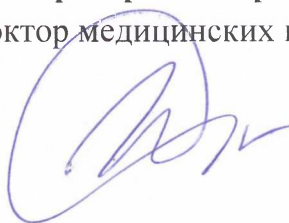
Защита состоится « 17 » мая 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.14 на базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук доцент



ДЗИДЗАВА Илья Игоревич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Интерес к диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей (НЭО) неуклонно возрастает, о чём свидетельствует существенно увеличившееся число публикаций по данной проблематике в зарубежной и отечественной научной литературе, а также активное обсуждение нерешенных аспектов патологии среди хирургов, онкологов и эндокринологов (Горбунова В.А., 2019; Cives M. et al., 2018; de Herder W.W. et al., 2019). НЭО относятся к редким видам новообразований (Gatta G. et al., 2011). Вместе с тем, за последние четыре десятилетия заболеваемость НЭО в США увеличилась в 6,5 раз и составила 6,9 случаев на 100 тыс. населения в год, в Канаде – в 2,5 раза и достигла 5,9, в странах Европейского Союза – в 1,5 раза и превысила 3,5 случая в год (Hallet J. et al., 2015; Dasari A. et al., 2017). Схожая динамика заболеваемости НЭО наблюдается в других странах (Fraenkel M. et al., 2014; Fan J.H. et al., 2017). НЭО могут возникать в различных органах, однако в 70-75% случаев выявляются в органах пищеварения – желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поджелудочной железе (ПЖ) (Sandvik O.M. et al., 2015; Chauhan A. et al., 2018).

Изменения в эпидемиологии НЭО явились результатом улучшения инструментальной, прежде всего, морфологической диагностики, что привело к увеличению выявления НЭО желудка в 15 раз, тонкой кишки – в 5, прямой кишки – в 9, ПЖ – в 7 (Huguet I. et al., 2017; Yadav S. et al., 2018; Barsouk A. et al., 2019). НЭО занимают первое место среди опухолей тонкой кишки и выявляются в 35-42% случаев, являются вторыми и составляют 4-7% в структуре новообразований ПЖ (Kasumova G.G. et al., 2017; Gordon-Dseagu V.L. et al., 2018). Очевидно, что НЭО представляют более распространенную патологию, а общее число пациентов превышает распространенность больных раком желудка, пищевода и ПЖ (Yao J.C. et al., 2008; Laskaratos F.M. et al., 2019).

Трудности диагностики НЭО возникают у 50% больных, что обусловлено длительным бессимптомным течением функционально неактивных опухолей, а также схожестью эндокринных синдромов у пациентов функционирующими новообразованиями с некоторыми патологическими состояниями (Кригер А.Г. и соавт., 2016; Basuroy R. et al., 2018). Одной из причин позднего выявления является недостаточная настороженность врачей в отношении НЭО: пациенты обращаются за медицинской помощью в среднем к 6 различным врачам-специалистам и проходят не менее 11 циклов обследования, что приводит к обнаружению заболевания в 40-70% случаев на стадии генерализации (Sibeoni J. et al., 2018; Capdevila J. et al., 2019).

Остаются нерешенными отдельные вопросы лабораторной и инструментальной диагностики НЭО (Baumann T. et al., 2016; Sansone A. et al., 2019). Специфичность общих нейроэндокринных маркёров (хромогранин-А, нейронспецифическая енолаза) не превышает 40-50% (Oberg K. et al., 2015; Modlin I.M. et al., 2016). Сохраняются сложности оценки специфических опухолевых маркёров у больных инсулиномой и гастриномой, что требует проведения дополнительных функциональных диагностических тестов (Dacha S. et al., 2015; Norton J.A. et al., 2018). Трудности инструментальной диагностики наиболее остро представлены у больных НЭО тонкой кишки: информативность эндоскопических методов обследования (капсульная и баллонная энтероскопия) не определена; чувствительность и специфичность методов лучевой диагностики (СКТ, МРТ) варьирует в широком диапазоне – 50-85% и 25-97% соответственно (Bonekamp D. et al., 2015; Furnari M. et al., 2017; Scott A.T. et al., 2020). Диагностика НЭО ПЖ значительно улучшилась благодаря совершенствованию методик

СКТ и МРТ, внедрению эндоскопического УЗИ, функционального ангиографического исследования у больных инсулиномой и гастриномой, позволяющих выявить опухоль в 80-100% наблюдений (Thompson S.M. et al., 2015; Lee L. et al., 2018). Однако существует необходимость уточнения лучевых критериев дифференциальной диагностики НЭО ПЖ с другими злокачественными новообразованиями, противоречивы мнения исследователей достоверной оценки злокачественного потенциала опухолей (Hyodo R. et al., 2015). Сохраняются сложности в определении распространенности опухолевого процесса у больных НЭО: дооперационные исследования выявляют не более 50% метастатических очагов печени, а при размере метастазов до 1,0 см – менее 30% (Elias D. et al., 2010; Zappa M. et al., 2017). Ещё большие сложности наблюдаются в установлении внепеченочного (лимфатические узлы, брюшина, кости, легкие) распространения НЭО (Daskalakis K. et al., 2019; Lim K.H.J. et al., 2020). Несмотря на доступность высокоинформативных методов визуализации, в том числе радиоизотопных исследований (сцинтиграфия с октреосканом, ПЭТ-КТ с ^{68}Ga), локализация первичной НЭО у 10-15% больных остается неустановленной (Sadowski S.M. et al., 2016; Merola E. et al., 2017; Yang Z. et al., 2017; Zaun G. et al., 2018; Bochtler T. et al., 2019). Сохраняются трудности морфологической верификации НЭО, обусловленные гетерогенной структурой опухолей (Гуревич Л.Е., 2018; Rindi G. et al., 2018; Klöppel G. et al., 2018).

По-прежнему не выработан общепризнанный подход к выбору объема оперативного вмешательства у больных НЭО некоторых локализаций (желудка, аппендикса, прямой кишки), дискуссионна лечебная тактика у пациентов «малыми» опухолями ПЖ (< 2,0 см), различаются мнения специалистов в отношении сроков и объема хирургического лечения у больных НЭО ПЖ, развивающихся в рамках генетических синдромов (МЭН-1, Гиппеля-Линдау и др.) (Егоров А.В. и соавт., 2017; Krauss T. et al., 2018; Triponez F. et al., 2018). Остаётся обсуждаемой тактика лечения больных генерализованными НЭО: не решен вопрос об объеме циторедукции, целесообразности удаления первичной опухоли, нет единого мнения в отношении оптимального сочетания различных методов лечения (Орел Н.Ф. и соавт., 2017; Frilling A. et al., 2018; Zhou B. et al., 2018; Kaçmaz E. et al., 2019). В связи с этим, пациентам диссеминированными НЭО зачастую назначается паллиативная лекарственная терапия, тогда как хирургическому лечению не уделяется должного внимания (Патютко Ю.И. и соавт., 2018; Chan M.Y. et al., 2018; Tierney J.F. et al., 2019).

Результаты медико-экономических исследований свидетельствуют, что на лечение одного больного НЭО ежегодно из государственного бюджета в странах ЕС в среднем расходуется 25,5 тыс. €, в США – 105,7 тыс. \$ (Grande E. et al., 2019; Lesén E. et al., 2019; Leyden S. et al., 2020). В связи с этим вопросам диагностики и лечения НЭО в Европе и США уделяется значительное внимание: созданы регистры больных, организованы научные сообщества (ENETS, NANETS), занимающиеся разработкой и внедрением в клиническую практику современных методов обследования и лечения (Öberg K., 2018; Zandee W.T. et al., 2018). Существует необходимость разработки лечебно-диагностических подходов у данной категории пациентов, доступных для реализации в лечебных учреждениях отечественной системы здравоохранения.

Представленные сведения указывают о значительном росте заболеваемости НЭО, наряду с сохраняющимися нерешенными вопросами диагностики и лечения больных свидетельствуют об актуальности и определяют научно-практическую значимость проблемы.

Степень разработанности темы исследования. В зарубежной научной медицинской литературе имеется достаточное число исследований, рассматривающих различные аспекты НЭО, большинство которых проведены в последние два десятилетия. Кардинально изменили представления об особенностях эпидемиологии НЭО результаты исследований национальных регистров онкологических заболеваний в США и странах ЕС (Yao J.C. et al., 2008; Scherübl H. et al., 2013; Walter T. et al., 2013). Изучены морфологические характеристики различных групп НЭО, позволившие разработать и усовершенствовать классификацию данных новообразований, а также определить наиболее значимые отличия от других морфологических форм опухолей (Basturk O. et al., 2015; Luo G. et al., 2017). Проведены исследования по оценке молекулярно-генетических особенностей, установившие ключевые звенья онкогенеза НЭО ПЖ и тонкой кишки (Jiao Y. et al., 2011; Yachida S., 2012; Banck M.S., 2013; Scarpa A., 2017). Изучены генетические изменения, лежащие в основе развития наследственно детерминированных форм НЭО (Y. et al., 2015; de Mestier L. et al., 2017; Krauss T. et al., 2018). Исследуется диагностическая информативность различных групп нейроэндокринных опухолевых маркёров в выявлении НЭО (Modlin I.M. et al., 2014; Massironi S. et al., 2014; Adaway J.E. et al., 2016). Совершенствуются возможности эндоскопических и лучевых методов обследования в диагностике НЭО (Kim J.H. et al., 2016; Jeon S.K. et al., 2017; Manguso N. et al., 2018). Весьма вариабельны результаты хирургического лечения больных НЭО с различной распространенностью онкологического процесса, в том числе циторедуктивных оперативных вмешательств при генерализованных формах заболевания (Fairweather M. et al., 2017; Chi W. et al., 2018). Продолжают активно исследоваться возможности регионарных методов лечения диссеминированных опухолей (Chen J.X. et al., 2018; Elf A.K. et al., 2018). Определенные успехи достигнуты в изучении био- и таргентной терапии больных различными клиничко-морфологическими формами НЭО (Rinke A. et al., 2009; Raymond E. et al., 2011; Yao J.C. et al., 2011; Caplin M.E. et al., 2014). Несмотря на многочисленные проведенные исследования, по-прежнему многие вопросы диагностики и лечения больных НЭО остаются дискуссионными.

В России за прошедший двадцатилетний период проведено всего лишь 15 диссертационных исследований по изучению проблемных аспектов НЭО органов пищеварения. Две трети представленных работ касались частных вопросов диагностики и хирургического лечения НЭО ПЖ, среди которых половину составили инсулиномы (Егоров А.В., 1997; Хижа В.В., 2002; Кочатков А.В., 2012; Парнова В.А., 2012; Кузавлёва Е.И., 2015; Соловьёва О.Н., 2018 и другие). Возможности лекарственного лечения пациентов генерализованными НЭО оценены в работах Г.С. Емельянова (2014) и С.А. Полозкова (2017). Отдельные вопросы лечебно-диагностической тактики у больных НЭО различных отделов ЖКТ были частично рассмотрены и нашли отражение лишь в исследованиях С.Б. Поликарпова (2010), И.Б. Перфильева (2012) и И.Г. Гафтона (2014). Вместе с тем, обоснование возможности применения комплексного подхода к диагностике и лечению больных НЭО, не получило отражения ни в одном из представленных научных трудов.

Недостатком большинства научных работ в области изучения НЭО является ограниченное число анализируемых случаев обследования и лечения больных, что закономерно снижает достоверность полученных результатов. В связи с этим, многие вопросы диагностики и лечения НЭО требуют дальнейшего изучения и уточнения с целью выбора обоснованной диагностической и лечебной тактики, позволяющей

улучшить как непосредственные, так и отдаленных результаты лечения и качество жизни этой сложной категории пациентов.

Цель исследования – разработать персонализированную программу диагностики и выбора рациональной лечебной тактики у больных нейроэндокринными опухолями органов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, позволяющую прогнозировать течение заболевания и улучшить результаты лечения пациентов.

Задачи исследования

1. Установить особенности клинических проявлений заболевания у больных нейроэндокринными опухолями, позволяющие аргументировать формирование рациональной диагностической программы.

2. Оценить информативность лабораторных методов диагностики в зависимости от клинических проявлений заболевания, локализации и функциональной активности нейроэндокринных опухолей, а также распространенности онкологического процесса.

3. Определить место современных эндоскопических, лучевых и изотопных методов диагностики в выявлении нейроэндокринных опухолей и установить их достоверные дифференциально-диагностические признаки.

4. Изучить особенности морфологической структуры нейроэндокринных опухолей при помощи современных гистологических и иммуногистохимических методов исследований, определяющих их злокачественный потенциал и биологическое поведение.

5. Провести анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения больных нейроэндокринными опухолями, определить возможные пути их улучшения.

6. Выявить достоверные клиничко-морфологические критерии прогноза течения заболевания и установить возможности их практического применения у больных нейроэндокринными опухолями.

7. Обосновать рациональные лечебно-диагностические алгоритмы у больных нейроэндокринными опухолями с учетом их клиничко-морфологических и биологических особенностей, прогностических критериев исходов заболевания.

Научная новизна исследования. В рамках одного исследования на достаточном числе клинических наблюдений (325 пациентов) впервые в отечественной научной медицинской литературе проведен всесторонний анализ применения современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Изучены результаты различных методов лечения, определены достоверные критерии, позволяющие объективизировать прогноз течения заболевания у больных НЭО различных отделов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы.

Представлен детальный анализ особенностей клинических проявлений НЭО различной локализации и функциональной активности, а также определены ведущие клинические признаки, дающие основание предположить наличие опухоли на ранних стадиях развития заболевания.

Изучена диагностическая информативность нейроэндокринных опухолевых маркёров, что позволило установить статистически значимую зависимость их уровня от клиничко-морфологических особенностей опухолевого процесса. Уточнены дифференциально-диагностические критерии, позволяющие на основании денситометрической плотности опухоли в различные фазы СКТ приблизиться к стратификации НЭО ПЖ по степени злокачественного потенциала. Впервые в отечественной литературе представлены достоверные лучевые признаки,

свидетельствующие о локализации НЭО в тонкой кишке, применение которых обеспечивает возможность прогнозировать риск развития местных осложнений опухолевого процесса у данных пациентов.

Представлена детальная характеристика морфологических особенностей опухолевого процесса у больных НЭО с различной локализацией в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе. Установлены наиболее значимые клинικο-морфологические критерии в обосновании индивидуализированной лечебной тактики у больных НЭО с различными характеристиками опухолевого процесса.

Определены показания к выбору варианта и объема оперативного вмешательства при локализованных, местнораспространенных и генерализованных формах НЭО. Разработан оригинальный способ резекции тонкой кишки при местнораспространенных нейроэндокринных опухолях с инвазией верхних брыжеечных сосудов, позволяющий осуществить хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода либо компонента комплексного лечебного подхода, когда другие методы лечебного воздействия не обеспечивают профилактику либо не позволяют устранить развитие местных осложнений опухолевого процесса (приоритетная справка на изобретение № 2019135784 от 06.11.2019 г.).

Научно обосновано преимущество комплексного лечебного подхода у больных генерализованными НЭО, а также уточнены показания к применению регионарных методов терапии у данной категории больных. Определены клинические, лабораторно-инструментальные и морфологические критерии, позволяющие достоверно прогнозировать течение заболевания. Разработана оригинальная математическая модель, позволяющая прогнозировать исход заболевания в зависимости от особенностей опухолевого процесса у конкретного пациента.

Усовершенствованы диагностические и лечебные алгоритмы, обеспечивающие выбор рациональной лечебно-диагностической тактики с учетом индивидуальных характеристик и особенностей течения заболевания, что позволяет достоверно улучшить качество и продолжительность жизни больных НЭО (удостоверения на рационализаторские предложения №№ 15108/1 – 15114/1).

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования существенно расширили представления о проблеме НЭО пищеварительного тракта. Уточненные особенности клинических проявлений заболевания в зависимости от локализации, функциональной активности опухоли и распространенности онкологического процесса позволяют на этапе первичного обследования обоснованно предположить наличие НЭО и определить рациональный алгоритм обследования пациентов. Изучена диагностическая информативность опухолевых маркёров, продемонстрировавшая необходимость комплексного лабораторного обследования больных НЭО, включающего оценку общих (хромогранин-А, нейронспецифическая енолаза) и специфических (серотонин, 5-ГИУК, инсулин, гастрин и др.) нейроэндокринных, а также других опухолевых маркёров (РЭА, СА19-9), обеспечивающих дополнительные сведения об особенностях опухолевого процесса. Установлены лучевые томографические признаки, дающие возможность достоверно выявлять НЭО тонкой кишки, а также обоснованно судить о вероятном злокачественном потенциале НЭО поджелудочной железы, что существенно улучшает качество обследования пациентов и позволяет исключить необходимость применения дополнительных, в том числе инвазивных (капсульная и балонная энтероскопия) методов диагностики. Исследованы особенности морфологической структуры

нейроэндокринных новообразований различных отделов пищеварительного тракта, а также дана оценка диагностической информативности различных методов морфологической диагностики в выявлении НЭО. Проведен анализ результатов лечения больных с различной локализацией, степенью злокачественности и распространенностью НЭО, что позволило разработать персонализированные лечебные алгоритмы, учитывающие специфические особенности онкологического процесса. Доказано преимущество комбинированного лечения больных генерализованными НЭО, в котором ключевое место принадлежит хирургической циторедукции, обеспечивающей достоверное увеличение продолжительности жизни пациентов. Обоснована необходимость применения регионарных методов лечения печеночных метастазов НЭО, обеспечивающих регресс проявлений карциноидного синдрома и улучшающих качество жизни пациентов. Результаты проведенного исследования позволили разработать программный подход, основанный на применении оригинальных диагностических и лечебных алгоритмов, учитывающих специфические особенности НЭО пищеварительного тракта, их биологический потенциал и прогнозируемое клиническое течение заболевания. Применение в повседневной клинической практике предложенных диагностических подходов обеспечит возможность проведения исчерпывающего обследования, что позволит выбрать персонализированную лечебную тактику и улучшить результаты лечения больных НЭО.

Методология и методы исследования. Данная работа является клиническим исследованием, в основе которого лежит метод научного познания с последовательным использованием доказательств. В работе использованы общенаучные методы, такие как анализ, синтез, сравнение, обобщение и другие. Кроме того, применены клинический, лабораторный, инструментальный, морфологический и статистический методы исследования. В основу исследования положено изучение результатов наблюдения 325 пациентов НЭО различных отделов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Учитывая редкую встречаемость патологии, исследование включало ретроспективный и проспективный анализ результатов обследования и лечения наблюдаемых больных. На основании полученных результатов изучения возможностей лабораторных, инструментальных и морфологических исследований, а также применения различных лечебных подходов с помощью методов статистического анализа обоснованы диагностические и лечебные алгоритмы, позволяющие улучшить качество диагностики и результаты лечения больных НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Трудности ранней диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы обусловлены преобладанием неспецифических проявлений и длительным бессимптомным течением заболевания, а также сложностями клинической интерпретации развивающихся гиперсекреторных эндокринных синдромов у пациентов функционирующими опухолями.

2. Чувствительность общих и специфических маркёров в лабораторном подтверждении нейроэндокринного характера опухолевого поражения зависит от локализации, степени злокачественного потенциала и распространенности онкологического процесса, а также наличия и выраженности гиперсекреторных эндокринных синдромов. Среди общих опухолевых маркёров хромогранин-А является наиболее информативным и демонстрирует наибольшую чувствительность в диагностике генерализованных форм нейроэндокринных опухолей желудочно-

кишечного тракта и поджелудочной железы, тогда как нейронспецифическая енолаза не обладает достаточной чувствительностью при опухолях данной локализации. Комплексная лабораторная диагностика, включающая наряду с хромогранином-А оценку уровня серотонина, 5-ГИУК, а также РЭА позволяет обоснованно судить о распространенности и степени злокачественного потенциала опухолевого процесса.

3. Рациональное применение современных методов эндоскопической (ФГС, ФКС), лучевой (УЗИ, СКТ, МРТ) и радиоизотопной (ПЭТ-КТ с ^{68}Ga) диагностики является достаточным для исчерпывающей оценки первичной нейроэндокринной опухоли и установления распространенности онкологического процесса, необходимых для определения рациональной тактики лечения больных. Многофазная СКТ является методом выбора в диагностике нейроэндокринных опухолей тонкой кишки и обеспечивает выявление их достоверного признака в виде опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки у данных пациентов. Применение панкреатического протокола СКТ с оценкой денситометрических характеристик опухолей поджелудочной железы в артериальную и венозную фазы исследования позволяет дифференцировать новообразования с различным потенциалом злокачественности.

4. Хирургический метод обеспечивает наилучшие онкологические результаты лечения больных локализованными и местнораспространенными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Применение комплексного лечебного подхода у больных генерализованными формами опухолевого поражения, включающего циторедуктивное хирургическое лечение либо удаление первичной опухоли в сочетании с различными вариантами лекарственной терапии (системной, регионарной) позволяет достоверно увеличить продолжительность их жизни.

5. Оценка клинико-морфологических критериев, отражающих особенности опухолевого процесса у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, позволяет достоверно прогнозировать течение заболевания, что обеспечивает возможность выбора персонализированной лечебной тактики.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки наблюдаемых пациентов, использованием современных методов диагностики и лечения, а также применением достаточных задачам работы методов статистического анализа полученных результатов. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на XX, XXVI Международных конгрессах Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Украина, Донецк, 2013; Санкт-Петербург, 2019); XI, XIII Всероссийских научно-практических конференциях «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2014, 2018); XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXIX Российских симпозиумах с международным участием (Калининские чтения): «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2014; Самара, 2015; Ижевск, 2016; Судак, 2017; Казань, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны», Санкт-Петербург, 2015; XX Российском онкологическом конгрессе, Москва, 2016; Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований», Ижевск, 2016; 5-й Юбилейной «Санкт-Петербургской ежегодной школе эндокринологов

– 2016», Санкт-Петербург, 2016; III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2017; III Петербургском международном онкологическом форуме, Санкт-Петербург, 2017; II, III, V, VI Симпозиумах по нейроэндокринологии «Инновационные технологии в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей» (Москва, 2017; Геленджик, 2018; Москва, 2019; Москва, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход: особенности междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных», Санкт-Петербург, 2018; Общероссийском хирургический форум – 2018 с международным участием, Москва, 2018; 2542-е заседание Хирургического общества Пирогова, Санкт-Петербург, 2020.

Результаты исследования используются в материалах руководств и лекций, а также при проведении практических занятий с курсантами факультета подготовки врачей и слушателями академических курсов на кафедре факультетской хирургии им. С.П. Федорова, слушателями факультета усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Издано учебно-методическое пособие «Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы» (2017г.), предназначенное для подготовки слушателей курсов последипломного образования и факультетов подготовки врачей. Выполнена инициативная научно-исследовательская работа по теме диссертационного исследования (2017г.). Подана и одобрена заявка на изобретение № 2019135784 «Способ резекции тонкой кишки при местно-распространенных нейроэндокринных опухолях с инвазией верхних брыжеечных сосудов». Оформлены 7 рационализаторских предложений по оптимизации программы диагностики и лечения больных НЭО пищеварительного тракта, способу математического моделирования исхода заболевания. Полученные результаты исследования нашли широкое применение и внедрены в клиническую практику клиники факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, онкологических отделений Ленинградской областной клинической больницы, Санкт-Петербургского Городского клинического онкологического диспансера.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автор самостоятельно определил тему, сформировал план, обозначил цели и задачи исследования. Принимал непосредственное участие в проведении клинико-лабораторного и инструментального обследования, хирургического лечения больных НЭО органов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Исследователь лично подготовил базу данных, собрал отдаленные результаты исследования, провёл статистический анализ, принимал активное участие в подготовке и публикации результатов исследования.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 40 работ, из них 14 – в российских рецензируемых журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Текст иллюстрирован 58 таблицами, 106 рисунками. В указателе литературы приведена 600 работ, из них 43 отечественных и 557 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Основу работы составили данные анализа 325 больных НЭО различных отделов ЖКТ и ПЖ, находившихся на обследовании и лечении в клинике факультетской хирургии имени С.П. Фёдорова ВМедА и клинических базах (СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»), а также в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» и ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер».

Среди обследованных пациентов женщин было 203 (62,5%), мужчин – 122 (37,5%). Средний возраст больных на момент выявления заболевания составил 56,5 [45; 65] лет: женщин – 56 [44; 64] лет, мужчин – 57,5 [47; 65] лет ($p=0,324$).

НЭО выявлены в различных отделах ЖКТ у 189 (58,1%) пациентов, в ПЖ – у 125 (38,5%), локализация опухоли при наличии отдаленных метастазов осталась неустановленной у 11 (3,4%) больных без выявленной локализации первичного очага (БПО). НЭО ЖКТ наиболее часто локализовались в желудке и тонкой кишке – у 69 (21,2%) и 68 (20,9%) пациентов соответственно. Среди НЭО желудка новообразования 1-го типа диагностированы у 48 (69,6%), 3-го типа – у 7 (10,1%), 4-го тип – у 12 (17,4%), гастриномы – у 2 (2,9%). В группе НЭО двенадцатиперстной кишки (ДПК) нефункционирующие опухоли установлены в 4 случаях, гастриномы – в 9. НЭО червеобразного отростка диагностированы у 12 (3,7%) больных, ободочной и прямой кишки – у 11 (3,4%) и 16 (4,9%) соответственно. В структуре НЭО ПЖ преобладали нефункционирующие опухоли и инсулиномы – у 61 (18,8%) и 47 (14,5%) пациентов соответственно, гастриномы подтверждены у 11 (3,4%), опухоли редкой функциональной активности – у 6 (1,8%) (с карциноидным синдромом – у 3, вилома – у 2, глюкагонома – у 1).

Распределение больных по распространенности опухолевого процесса осуществляли в соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей по системе TNM 8-го пересмотра (Brierley J.D. et al., 2017). В общей группе обследованных онкологический процесс I стадии диагностирован у 102 (31,4%) больных, II стадии – у 63 (19,4%), III стадии – у 46 (14,1%), IV стадии – у 114 (35,1%). (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по стадиям онкологического процесса

Локализация опухоли	Стадия заболевания по системе TNM			
	I	II	III	IV
Желудок (n=69)	33	21	6	9
ДПК (n=13)	2	2	5	4
Тонкая кишка (n=68)	3	1	15	49
Червеобразный отросток (n=12)	8	2	-	2
Ободочная кишка (n=11)	1	1	5	4
Прямая кишка (n=16)	12	1	3	-
Поджелудочная железа (n=125)	43	35	12	35
НЭО БПО (n=11)	-	-	-	11
Итого (n=325)	102 (31,4%)	63 (19,4%)	46 (14,1%)	114 (35,1%)

Отдаленные метастазы у больных генерализованными НЭО ЖКТ и ПЖ выявлены в печени у 75 (65,8%) пациентов, в печени и других органах – у 31 (27,2%), только внепечёночно – у 8 (7,0%). В группе больных с метастазами в печени I тип поражения (Frilling A. et al., 2009) установлен у 10 (9,5%) пациентов, II тип – у 40 (37,7%), III тип – у 56 (52,8%).

Градацию больных НЭО по степени злокачественного потенциала (Grade) осуществляли в соответствии с классификацией ВОЗ (Lloyd R.V. et al., 2017). В общей когорте обследованных НЭО Grade-1 выявлены у 164 (50,5%) пациентов, Grade-2 – у 122 (37,5%), Grade-3 – у 14 (4,3%), НЭК – у 25 (7,7%).

Оценку соматического статуса больных НЭО оценивали по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (Oken M.M. et al., 1982). Состояние обследованных соответствовало ECOG-0 у 134 (41,2%) пациентов, ECOG-1 – у 157 (48,3%), ECOG-2 – у 25 (7,7%), ECOG-3 – у 9 (2,8%).

Дизайн исследования предполагал провести обсервационное аналитическое ретро- и проспективное изучение больных; осуществить детальный анализ клинических проявлений НЭО, направленный на выявление ведущих клинических симптомов заболевания у пациентов с различной локализацией, функциональной активностью, распространенностью онкологического процесса. Определить информативность общих (хромогранин-А, нейрон-специфическая енолаза) и специфических (серотонин, 5-ГИУК, инсулин, гастрин) нейроэндокринных маркёров, возможность практического применения общих эпителиальных опухолевых маркёров (РЭА, СА19-9). Оценить чувствительность эндоскопических (ФГДС, ФКС), лучевых (УЗИ, СКТ, МРТ, ангиографические методики) и радиоизотопных (ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами) методов диагностики в выявлении НЭО пищеварительного тракта; изучить лучевую семиотику и определить достоверные томографические признаки НЭО тонкой кишки; исследовать томографические характеристики НЭО ПЖ, позволяющие дифференцировать по степени злокачественного потенциала; изучить информативность инструментальных методов исследований у больных метастатическими НЭО БПО; оценить возможность морфологических методов диагностики в верификации НЭО. Провести анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического, а также комбинированного лечения больных, создать математическую модель прогнозирования исхода заболевания в течение 5-летнего периода наблюдения; разработать программный подход к выбору индивидуализированной лечебной тактики у пациентов НЭО ЖКТ и ПЖ.

Программа обследования больных НЭО включала оценку клинических проявлений заболевания, физикального статуса, применение лабораторно-инструментальных методов диагностики и морфологическую верификацию опухолей. Больных функционирующими НЭО выявляли на основании наличия жалоб, характерных для гиперсекреторных эндокринных синдромов – карциноидного, эндогенного гиперинсулинизма, Золлингера-Эллисона и др. Нефункционирующие НЭО ЖКТ подтверждали результаты дооперационной биопсии опухолей; НЭО ПЖ предполагали в случаях обнаружения опухоли без клинических признаков протоковой аденокарциномы; необходимость исключения нейроэндокринного характера опухоли возникала у пациентов с метастатическим поражением органов брюшной полости БПО.

Лабораторная диагностика заключалась в выполнении пациентам исследования уровня общих маркёров: хромогранина-А (ХГ-А, $n=125/38,2\%$, норма: 0-108 нг/мл) и нейронспецифической енолазы (NSE, $n=23/7,1\%$, норма: 0-12,5 нг/мл) (Oberg K. et al.,

2015). В случаях наличия у больных клинических признаков эндокринных гиперсекреторных синдромов наряду с общими оценивали уровень специфических маркеров и гормонов: у пациентов с предполагаемым карциноидным синдромом исследовали уровень серотонина ($n=105/32,3\%$, норма: 36-82 нг/мл) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК, $n=62/19,1\%$, норма: 0-60 нг/мл), с синдромом эндогенного гиперинсулинизма – иммунореактивный инсулин ($n=35/74,5\%$, норма: 3-25 мкЕд/мл) и С-пептид ($n=28/59,6\%$, норма: 1,1-4,4 нг/мл), с синдромом Золлингера-Эллисона – гастрин ($n=5/22,7\%$, норма: 0-55 пмоль/л) (Grimaldi F. et al., 2014; Yordanova A. et al., 2017). Оценку концентрации опухолевых маркеров и гормонов осуществляли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) (ХГ-А – тест-система «Eurodiagnostica», серотонин – тест-система «IBL»), электрохемилюми-несцентного анализа (NSE – тест-система «Cobas», USA) и иммунохемилюми-несцентного анализа (инсулин, С-пептид, гастрин – тест-система «Immulite», USA). Уровень 5-ГИУК оценивали в суточной моче методом ИФА (тест-система «IBL»), в сыворотке крови – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Guettier J.M. et al., 2013; Grimaldi F. et al., 2014; Norton J.A. et al., 2018). С целью дифференциальной диагностики НЭО с другими злокачественными новообразованиями органов пищеварения исследовали уровень РЭА ($n=52$), СА19-9 ($n=48$), СА72-4 ($n=14$), АФП ($n=20$), определение которых осуществляли указанными в литературе лабораторными методами (Долгов В.В. и соавт., 2012).

Инструментальная диагностика была направлена на установление локализации НЭО в ЖКТ и ПЖ, распространения онкологического процесса, получения материала для подтверждения нейроэндокринного генеза и уточнения морфологической структуры опухоли.

Ультразвуковое трансабдоминальное исследование ($n=280/86,2\%$) выполняли в В-режиме сканирования с целью скрининговой диагностики первичной НЭО, преимущественно в ПЖ, а также оценки распространенности онкологического процесса.

Эндоскопические исследования в виде фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и фиброколоноскопии (ФКС) проведены у 266 (81,8%) и 152 (46,8%) больных соответственно. Данные методы диагностики являлись основными в выявлении НЭО верхних и нижних отделов ЖКТ: определяли локализацию, размеры, число новообразований, характер изменений слизистой над опухолью и прилежащих отделах органа, проводили биопсию опухолей (Caplin M. et al., 2012; Delle Fave G. et al., 2012; Attili F. et al., 2014). В связи с ограниченной доступностью для выявления НЭО тонкой кишки капсульная энтероскопия была применена у 3 обследованных, баллонная энтероскопия – у 1. Пациентам с множественными НЭО желудка для определения клинко-патогенетического типа опухоли проводили измерение кислотности в просвете желудка ($n=10/3,1\%$) при помощи гастрокардиомонитора ГKM-01 «Гастроскан-ЭКГ» (Рапопорт С.И., Ракитин Б.В., 2010).

Основным методом диагностики и оценки распространенности онкологического процесса являлась спиральная компьютерная томография (СКТ, $n=233/71,7\%$), которую проводили 64-срезовых томографах по стандартной методике с болюсным внутривенным введением йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов («Омнипак», «Оптирей») (Sundin A. et al., 2009). Наряду со стандартным протоколом, с целью выявления НЭО тонкой кишки также выполняли СКТ в режиме энтерографии (Tochetto S. et al., 2009). У больных НЭО ПЖ многофазную СКТ проводили с применением «панкреатического» протокола исследования (Rockall A.G. et al., 2007;

Sundin A. et al., 2009). Магнитно-резонансную томографию (МРТ, n=62/19,1%) осуществляли на томографах мощностью магнитного поля 1,5 Т с внутривенным контрастированием, применением различных фаз жироводавления (T1-, T2-ВИ), в сочетании с получением диффузно-взвешенного изображения (DWI) и холангиопанкреатографией (MRCP) (Lo G.C. et al., 2018). Необходимость применения МРТ с целью выявления НЭО возникала у пациентов с клинико-лабораторными признаками эндогенного гиперинсулинизма, когда другие методы лучевой диагностики не позволяли установить локализацию инсулиномы в ПЖ.

Пациентам генерализованными НЭО БПО с целью верификации морфологического диагноза выполняли трепанационную биопсию из метастатических очагов печени, которую осуществляли в условиях местного обезболивания иглами для трепанационной биопсии G 20-22 чрескожным доступом под контролем ультразвукового наведения.

Дополнительные методы инструментального обследования у больных НЭО применяли в случаях недостаточной информативности эндоскопических и лучевых исследований в определении локализации либо установлении распространенности опухолевого процесса:

- эндоскопическое ультразвуковое исследование (Эндо-УЗИ, n=47/14,5%) выполняли у больных НЭО ПЖ (n=12) с целью установления локализации инсулиномы, а также проведения тонкоигольной биопсии для определения морфологической степени злокачественности нефункционирующих опухолей; у пациентов НЭО желудка, 12-перстной и прямой кишки – для оценки глубины инвазии опухоли в стенку органа (n=35) (Hijioaka S. et al., 2016; Zilli A. et al., 2018);

- позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с ^{68}Ga -DOTA-TATE и/или DOTA-NOC (n=45/13,8%) и 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ, n=18/5,5%) применяли для уточнения распространенности опухолевого процесса, у пациентов генерализованными НЭО БПО – установления локализации первичной опухоли (Virgolini I. et al., 2010);

- ангиографическое исследование предпринимали пациентам с клинико-лабораторными признаками синдрома эндогенного гиперинсулинизма (n=3/0,9%), у которых стандартные методы лучевой диагностики не выявляли инсулиному в ПЖ; у больных НЭО тонкой кишки (n=35/10,8%) – в случаях метастатического поражения брыжейки с вовлечением верхних брыжеечных сосудов, когда СКТ не обеспечивала оценку резектабельности; ангиографию проводили на ангиографических комплексах «Angiostar» («Siemens», Germany), «Toshiba Infinix» («Toshiba», Japan); для диагностики инсулиномы применяли методику артериально-стимулированного забора крови (АСЗК) (Кондрашин С.А. и соавт., 2008; Jackson J.E. et al., 2005).

Морфологическая диагностика включала гистологическое исследование с окраской микропрепаратов гематоксилином и эозином (Гуревич Л. Е., 2005; Klimstra D.S. et al., 2010). Оценивали степень дифференцировки опухолей на основании сравнения степени схожести опухолевых клеток с неопухолевыми (Klöppel G., 2011). Окончательно нейроэндокринное происхождение и степень злокачественности опухоли подтверждали иммуногистохимической (ИГХ) диагностикой: использовали антитела к клеточным маркерам нейроэндокринной дифференцировки (ХГ-А, синаптофизин, CD56); для дифференциальной диагностики с другими опухолями применяли дополнительные антитела (CK7, CK20, AE1/3, S100, VIMENTIN и др.) (Иванцов А.О. и соавт., 2011; Bellizzi A.M. et al., 2013). Степень злокачественности НЭО оценивали на основании величины индекса пролиферативной активности (Ki-67) опухолевых клеток,

установленного с применением моноклональных антител MIB-1 (фирма «Dako», USA). Расчет индекса Ki-67 в опухолевых клетках осуществляли в областях с наибольшей пролиферативной активностью (Rindi G. et al., 2018).

Характеристика методов лечения. Хирургическое лечение проведено у 259 (79,7%) больных НЭО: оперированы в радикальном объеме – 201 (61,8%), циторедуктивном – 22 (6,8%), выполнено удаление первичной опухоли – у 33 (10,2%), предприняты паллиативные вмешательства – у 3 (0,9%).

Радикальное хирургическое лечение (n=201) заключалось в удалении НЭО в объеме стандартных вмешательств при злокачественных новообразованиях органов пищеварительного тракта (Caplin M. et al., 2012; Delle Fave G. et al., 2012; Falconi M. et al., 2012). У больных инсулиномой (реже – гастриномой ПЖ) при исключении регионарного распространения и наличии местных условий (небольшой размер, отсутствие связи с главным панкреатическим протоком), выполняли энуклеацию опухоли (Crippa S. et al., 2010; Jensen R.T. et al., 2012). В случаях локализованных НЭО ЖКТ проводили эндоскопическое их удаление: резекцию слизистой, диссекцию в подслизистом слое либо полипэктомию (Attili F. et al., 2014; Pimentel-Nunes P. et al., 2015; Ferlitsch M. et al., 2017). Циторедуктивное хирургическое лечение больных генерализованными НЭО предполагало удаление первичной опухоли (n=33) и метастатических очагов и включало полную циторедукцию (n=8) – устранение всех отдаленных метастазов, частичную циторедукцию (n=14) – удаление $\geq 70\%$ вторичных очагов (Frilling A. et al., 2009; Maxwell J.E. et al., 2016). Паллиативные хирургические вмешательства (n=3) были направлены на устранение осложнений опухолевого процесса: различные варианты разрешения механической желтухи у пациентов НЭО ПЖ, резекцию желудка у больного гастриномой (Saad W.E., et al., 2010; Delle Fave G. et al., 2012).

Лекарственную терапию у больных НЭО (n=143/44%) осуществляли в соответствии с международными и отечественными протоколами лечения больных: учитывали локализацию, степень злокачественности и функциональную активность опухоли (Орел Н.Ф. и соавт., 2017; Pavel M. et al., 2016). Биотерапию проводили синтетическими аналогами соматостатина (октреотид, ланреотид) и/или препаратами интерферона, для таргетной терапии использовали эверолимус либо сунитиниб, химиотерапию осуществляли цитостатическими препаратами различных фармакологических групп.

Химеоэмболизацию печёночной артерии (ХЭПА, n=34/10,5%) проводили пациентам генерализованными НЭО с метастатическим поражением печени; вмешательство осуществляли в рентгенооперационной в соответствии с представленной в литературе методикой (Таразов П.Г. и соавт., 2010; Basile A. et al., 2016). Радиочастотную абляцию (РЧА) метастатических очагов в печени (n=11/3,4%) осуществляли при помощи системы Cool-tip (фирма Covidien, USA): зонды для РЧА подбирали с учетом размера очагов; их позиционирование в метастазах проводили под ультразвуковым наведением – чрескожным либо интраоперационным (Ahmed M. et al., 2014). Конформная дистанционная лучевая терапия проведена двум пациентам НЭО ПЖ с целью уменьшения размеров опухоли и профилактики локорегионарного рецидива (Каприн А.Д. и соавт., 2018). ПРРТ с ^{177}Lu -DOTATATE проведена одному пациенту диссеминированной НЭО в соответствии с международными рекомендациями (Kwekkeboom D.J. et al., 2009). Симптоматическое лечение проводили пациентам (n=3/0,9%) с тяжелым соматическим состоянием (ECOG ≥ 3), не позволяющим предпринять другие виды лечения. Наблюдение за динамикой заболевания осуществляли у больных

НЭО (n=6/1,8%) с опухолями < 2,0 см без признаков регионарного и отдаленного распространения онкологического процесса (Falconi M. et al., 2012).

Оценка результатов лечения. Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов оценивали в соответствии с критериями градации хирургических осложнений (Dindo D. et al., 2004; Clavien P.A. et al., 2009). В случаях рецидива заболевания после радикального хирургического лечения оценивали показатель безрецидивной выживаемости (БРВ), при прогрессировании онкологического процесса у больных генерализованными формами заболевания на фоне проводимого лечения (хирургического либо лекарственного) – показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) онкологического процесса; сравнение выживаемости больных в различных клинико-морфологических группах оценивали методом Kaplan-Meier (Реброва О.Ю., 2002).

Методика статистической обработки материала. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 12 для операционной системы Windows фирмы StatSoft (USA). Применяли методы статистического описания переменных: в случаях нормального или близкого к нормальному распределению использовали среднее значение с указанием стандартной ошибки ($\text{mean} \pm \text{SE}$), когда распределение отличалось от нормального – применяли медиану с обозначением межквартильного интервала ($\text{median} [Q_{25}; Q_{75}]$) (Реброва О.Ю., 2002; Юнкеров В.И. и соавт., 2011). С целью оценки значимости различий количественных показателей, соответствующих нормальному закону распределения признаков, применяли параметрические методы статистического анализа: при сравнении в 2-х группах использовали непарный t-тест («тест Стьюдента»), в 3-х и более группах – дисперсионный анализ (ANOVA). В случаях необходимости определения значимости различий количественных показателей, не отвечающих закону нормального распределения, использовали непараметрические методы статистического анализа: 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 $p < 0,05$ (Реброва О.Ю., 2002; Петри А. и соавт., 2019). Для диагностического метода рассчитывали чувствительность – способность метода устанавливать наличие изменений, когда они есть (Румянцев П.О. и соавт., 2009). Анализ времени выживаемости пациентов осуществляли методом Kaplan-Meier с построением таблиц, отражающих функцию вероятности сохранения жизни либо наступления летального исхода в интересующий временной промежуток (Румянцев П.О. и соавт., 2009; Кочетов А.Г. и соавт., 2012). Методом однофакторного анализа изучали зависимость опухолевых особенностей опухолевого процесса (Реброва О.Ю., 2002; Юнкеров В.И. и соавт., 2012). С целью построения прогностической модели исхода заболевания применяли метод дискриминантного анализа установленных в ходе однофакторного изучения статистически значимых клинико-лабораторных и морфологических критериев опухолевого процесса. Для математического прогнозирования выживаемости пациентов НЭО в течение 5 лет осуществляли расчет линейных классификационных функций (ЛКФ) (Юнкеров В.И. и соавт., 2012).

Результаты исследования

Особенности клинического течения заболевания. Среди больных НЭО ЖКТ и БПО (n=200) ведущей причиной обращения за медицинской помощью у 76 (38%) пациентов

явился болевой синдром в животе, а также общие проявления онкологического процесса (немотивированная слабость, прогрессирующее снижение массы тела) – у 34 (17%). Клинические признаки карциноидного синдрома (приливы, спастического характера боли в животе, диарея) выявлены у 39 (19,5%) пациентов, среди которых НЭО наиболее часто локализовались в тонкой кишке – выявлены у 36 (92,3%) из 39 обследованных ($p < 0,001$). Подтверждена статистически достоверная связь развития карциноидного синдрома (КС) с распространенностью онкологического процесса: КС при генерализации заболевания выявлен у 33 (84,6%) из 39 пациентов, у лиц с местнораспространенным онкологическим процессом – в 6 (15,4%) случаях, у больных локализованными НЭО – отсутствовал ($p < 0,001$). Заболевание у 37 (18,5%) из 200 обследованных больных НЭО протекало бессимптомно и было диагностировано в ходе диспансерного обследования либо диагностических исследований по поводу сопутствующей патологии (Таблица 2).

Таблица 2 – Особенности клинических проявлений НЭО ЖКТ в зависимости от локализации опухоли, n (%)

Локализация опухоли	Основные клинические синдромы					
	Болевой	Диспепсический	Слабость/похудание	Карциноидный	Прочие	Бессимптомные
Желудок (n = 69)	18	6	28	-	-	17
ДПК (n = 13)	11	-	1	-	-	1
Тонкая к-ка (n = 68)	20	1	2	36	-	9
Аппендикс (n = 12)	11	-	-	-	-	1
Ободочная к-ка (n = 11)	5	2	1	2	-	1
Прямая к-ка (n = 16)	7	1	1	-	3	4
Опухоли БПО (n = 11)	4	-	1	1	1	4
Итого (n = 200)	76 (38)	10 (5)	34 (17)	39 (19,5)	4 (2)	37 (18,5)

Установлена зависимость клинических проявлений НЭО ЖКТ от распространенности онкологического процесса (Таблица 3).

Таблица 3 – Особенности клинических проявлений НЭО ЖКТ в зависимости от распространенности онкологического процесса, n (%)

Распространенность онкологического процесса	Основные клинические синдромы					
	Болевой	Диспепсический	Слабость/похудание	Карциноидный	Прочие	Бессимптомные
Локализованный T ₁₋₃ N ₀ M ₀ , (n = 87)	33 (37,9)	7 (8,1)	21 (24,1)	-	3 (3,5)	23 (26,4)
Местнораспространенный T ₄ N ₀ M ₀ , T ₁₋₄ N ₁ M ₀ , (n = 34)	19 (55,9)	3 (8,8)	4 (11,8)	6 (17,6)	-	2 (5,9)
Генерализованный T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁ , (n = 79)	24 (30,4)	-	9 (11,4)	33 (41,8)	1 (1,3)	12 (15,1)

Развитие опухолевого процесса привело к возникновению острых хирургических состояний у 31 (15,5%) из 200 больных НЭО ЖКТ и БПО: острая обтурационная кишечная непроходимость диагностирована у 14 (7%) (опухоли локализовались в тонкой кишке – у 9, ободочной кишке – у 5); желудочно-кишечное кровотечение – у 7 (3,5%) (опухоли обнаружены в желудке – у 3, ДПК – у 2, тонкой и прямой кишке – по 1 пациенту). НЭО аппендикса у 10 (83,3%) из 12 наблюдаемых больных привели к

развитию острого аппендицита и были выявлены в ходе срочного оперативного вмешательства.

Продолжительность времени от появления клинических признаков до постановки окончательного диагноза у больных НЭО ЖКТ составила $26,7 \pm 9,6$ мес.: в случаях опухолей прямой и ободочной кишки – $3,1 \pm 1,3$ мес. и $12,7 \pm 7,1$ мес. соответственно, нефункционирующих опухолях желудка и ДПК – $12,5 \pm 7,7$ мес., тонкой кишки – $16,9 \pm 5,6$ мес., была наибольшей при функционирующих опухолях (гастроинормах) желудка и ДПК – $120,9 \pm 62,4$ мес.

Клинические признаки функционирующих НЭО ПЖ нередко расценивались как проявления других заболеваний: у больных инсулиномой в 37 (78,7%) из 47 случаев первоначально ошибочно диагностированы различные психоневрологические расстройства (церебральный арахноидит – у 9, энцефалопатия – у 9, эпилепсия – у 7, транзиторная ишемическая атака – у 6, опухоль головного мозга – у 3, психопатия – у 3); у всех наблюдаемых гастриномой ($n=11$) предполагалась язвенная болезнь ДПК, характеризующаяся рецидивирующим течением, зачастую с развитием хирургических осложнений – у 6 пациентов. Наряду с характерным язвенным анамнезом у 3 (27,3%) больных гастриномой ПЖ присутствовала диарея. КС диагностирован у 3 (2,4%) из 125 обследованных больных НЭО ПЖ, признаки которого у 2 пациентов появились после генерализации онкологического процесса, в 1 наблюдении отмечались при локализованной опухоли. Другие редко встречающиеся функционирующие НЭО ПЖ были диагностированы в связи с развитием диарейного синдрома у 2 больных випомой и некоррегируемого сахарного диабета в сочетании с кожными проявлениями в виде мигрирующей эритемы у 1 пациента глюкагономой.

Среди больных нефункционирующими НЭО ПЖ ($n=61$) основной причиной обращения за медицинской помощью являлся болевой синдром в верхнем этаже живота – присутствовал у 29 (47,5%) обследованных, опухоли протекали бессимптомно – у 15 (24,6%), общие проявления онкологического процесса (слабость, похудание) послужили причиной обращения за медицинской помощью только у 4 (6,6%). Рост опухоли привел к развитию механической желтухи у 8 (28,6%) из 28 больных с локализацией патологического процесса в головке ПЖ. Диспепсические и прочие проявления (ухудшение общего состояния) присутствовали у 1 (1,6%) и 4 (6,6%) пациентов соответственно.

Подтверждено различие клинических проявлений нефункционирующих НЭО ПЖ в зависимости от распространенности онкологического процесса (Таблица 4).

Таблица 4 – Клинические проявления нефункционирующих НЭО ПЖ в зависимости от распространенности онкологического процесса, n (%)

Распространенность онкологического процесса	Основные клинические синдромы					
	Болевой	Диспепсический	Слабость/похудание	Механич. желтуха	Прочие	Бессимптомные
Локализованный $T_{1-3}N_0M_0$, ($n = 25$)	9 (36)	-	1 (4)	4 (16)	-	11 (44)
Местнораспространенный $T_{4}N_0M_0$, $T_{1-4}N_1M_0$, ($n = 7$)	5 (71,4)	-	-	1 (14,3)	-	1 (14,3)
Генерализованный $T_{1-4}N_{0-1}M_1$, ($n = 29$)	15 (51,8)	1 (3,4)	3 (10,3)	3 (10,3)	4 (13,9)	3 (10,3)

Осложненное течение опухолевого процесса с развитием неотложных хирургических состояний установлено у 8 (6,4%) из 125 больных НЭО ПЖ: аррозивное

кровотечение из дуоденальной язвы, а также перфорация язвы ДПК диагностированы у 2 и 4 больных гастриномой соответственно; среди пациентов нефункционирующими НЭО ПЖ дуоденальное кровотечение возникло у 1, рост опухоли привел к обструкции главного панкреатического протока с развитием острого панкреатита – у 1. Следовательно, хирургические осложнения возникли у 6 (54,5%) из 11 больных функционирующими (гастриномой) и только у 2 (3,3%) из 61 пациентов нефункционирующими НЭО ПЖ ($p < 0,001$).

Продолжительность времени от появления клинических симптомов до диагностики НЭО ПЖ в общей когорте больных составила $30,2 \pm 9,9$ мес.: в случае нефункционирующих НЭО – $10,3 \pm 4,9$ мес., инсулином – $38,2 \pm 16,7$ мес., гастрином – $80,4 \pm 35,8$ мес., редких функционирующих опухолей – $12,7 \pm 3,4$ мес. ($p < 0,05$).

Установлено, что НЭО желудка 1-го типа ($n=48$) сочетаются с рядом патологических состояний: хроническим атрофическим гастритом у 29 (60,4%) пациентов, хронической анемией (железо- либо B_{12} -дефицитной) – у 8 (37,5%), другими заболеваниями с аутоиммунным механизмом развития – у 14 (29,3%), среди которых тиреоидит Хашимото выявлен у 9, поражения кожного покрова (псориаз, атопический дерматит) – у 3, прочая патология (бронхиальная астма, болезнь Крона) – у 2.

Злокачественные новообразования иной морфологической структуры обнаружены у 32 (9,8%) из 325 пациентов, частота возникновения которых у больных НЭО ЖКТ и НЭО ПЖ составила 11% и 7,2% соответственно. Наиболее частой второй злокачественной опухолью у больных НЭО являлся рак молочной железы – диагностирован у 10 (8,2%) из 122 обследованных лиц женского пола, преимущественно у больных НЭО тонкой кишки – у 4 (11,4%) из 35 пациенток.

Результаты лабораторных методов диагностики. Среди общей группы больных ГЭП НЭО чувствительность ХГ-А и NSE в лабораторном подтверждении нейроэндокринного характера опухолевого поражения составила 54% и 13% соответственно, что указывает на недостаточную информативность NSE в качестве самостоятельного лабораторного теста в диагностике НЭО пищеварительного тракта. Обнаружены статистически значимые различия уровня ХГ-А в зависимости от локализации опухоли в органах ЖКТ и ПЖ ($p=0,001$). Наиболее высокие показатели чувствительности ХГ-А установлены при локализации НЭО в желудке, ДПК и тонкой кишке, а также опухолей БПО (Таблица 5).

Таблица 5 – Диагностическая информативность хромогранина-А у больных с различной локализацией НЭО

Локализация опухоли	Хромогранин-А (норма: 0 - 100 мкг/л)	
	медиана значения [LQ; UQ]	чувствительность, %
Желудок	192,5 [126; 483,1]	80,0
ДПК	150,0 [46,5; 617,2]	66,7
Тонкая кишка	156,4 [65,3; 508,7]	54,3
Аппендикс	22,5 [11,4; 46,8]	8,3
Ободочная кишка	66,5 [32,7; 563,3]	33,3
Прямая кишка	29,4 [18,5; 89,1]	14,3
ПЖ	82,2 [43,3; 186,2]	43,3
Опухоли БПО	326,8 [41,3; 622,5]	50,0

Установлено, что чувствительность ХГ-А в диагностике генерализованных НЭО (IV ст.) является наибольшей и составляет 60%, в выявлении местнораспространенных (III ст.) и локализованных (I-II ст.) форм не превышает 33,3% и 22,7% соответственно.

Статистически значимых различий уровня ($p=0,438$) и чувствительности ($p>0,05$) маркера в диагностике НЭО различной степени злокачественности не обнаружено (Таблица 6).

Таблица 6 – Диагностическая информативность ХГ-А у больных НЭО различной степени злокачественности

Степень злокачественного потенциала	Хромогранин-А (норма: 0 - 100 мкг/л)	
	медиана значения [LQ; UQ]	чувствительность, %
Grade-1	133,7 [46,9; 240,9]	40
Grade-2	141,1 [62,1; 483,1]	48,7
Grade-3	66,5 [32,7; 346]	45,5

Исследование NSE не обнаружило статистически значимых различий уровня маркера в оценке степени злокачественности НЭО пищеварительного тракта ($p=0,273$).

Изучение диагностической информативности РЭА в оценке злокачественного потенциала НЭО позволило выявить достоверные различия: при опухолях G-1 и G-2 уровень маркера остается в пределах референсных значений, в случаях новообразований G-3 отмечено статистически значимое его увеличение, медиана значения которого составляет 8,9 нг/мл ($p<0,001$). Анализ применений СА19-9 у больных НЭО ПЖ не обнаружил достоверных различий уровня опухолевого маркера при новообразованиях различной степени злокачественности ($p=0,212$).

Выявлены статистически значимые различия показателей серотонина и 5-ГИУК у больных НЭО с различной распространенностью опухолевого процесса: при I-III стадии уровни маркеров значимо не различались; при IV стадии – обнаружено повышение медианы уровня серотонина и 5-ГИУК до 325,9 [123,2; 601,1] нг/мл и 101,4 [44,8; 228,9] нг/мл соответственно, что достоверно указывает на генерализованный характер опухолевого поражения ($p<0,001$).

Установлены достоверные различия чувствительности и уровня серотонина, а также 5-ГИУК у пациентов без клинических проявлений и наличием признаков КС ($p<0,001$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Диагностическая информативности серотонина и 5-ГИУК больных НЭО с различными клиническими проявлениями заболевания

Особенности клинических проявлений	Серотонин (норма: 36-82 нг/мл)		5-ГИУК (норма: 0-60 нг/мл)	
	медиана значения [LQ; UQ]	чувствительность, %	медиана значения [LQ; UQ]	чувствительность, %
Без карциноидного синдрома (n=63)	82,4 [45,5; 155]	11,8	25,9 [11,5; 49,7]	11,9
Наличие карциноидного синдрома (n=42)	488,7 [256,9; 941,7]	86,2	150,9 [55,4; 445,8]	75,0

Вместе с тем, уровень серотонина и 5-ГИУК не позволяет дифференцировать опухоли с различной степенью злокачественности ($p>0,05$).

В диагностике инсулином чувствительность иммунореактивного инсулина в верификации синдрома эндогенного гиперинсулинизма при исследовании натошак и проведении пробы с голоданием составила 44,4% и 69% соответственно. Чувствительность гастрина сыворотки крови в лабораторном подтверждении синдрома Золлингера-Эллисона у больных гастриномой составила 90,1%, медиана значения маркера – 832,5 [325,3; 1035,7] пмоль/л. Изучение уровня гастрина в сыворотке крови у больных НЭО желудка 1-го типа позволило установить, что медиана значения гормона

статистически значимо отличалась от его концентрации у пациентов гастриномой и составила 260,7 [124,4; 439,7] пмоль/л ($p=0,017$).

Возможности инструментальных методов диагностики в выявлении НЭО ЖКТ. Выявление НЭО верхних и нижних отделов ЖКТ осуществляли при эндоскопическом исследовании – ФГДС и ФКС, чувствительность которых в обнаружении опухоли составила 98,9%. На основании результатов ФГДС обоснованное суждение о наличии НЭО желудка 1-го типа высказано у 43 (89,6%) из 48 пациентов, НЭО 3-го типа – у 3 из 7, у всех больных НЭК предполагалась аденокарцинома желудка, НЭО ДПК была заподозрена в 1 из 4 случаев. Результаты суточной рН-метрии у больных НЭО желудка 1-го типа ($n=10$) показали наличие стойкой ахлогидрии – среднее значение кислотности $5,8 \pm 0,27$ ед. Макроскопическая картина при ФКС позволила предположить НЭО прямой кишки у 12 (75%) из 16 обследованных, все нейроэндокринные новообразования ободочной кишки ($n=11$) были расценены как аденокарцинома.

Наибольшие сложности представляла диагностика НЭО тонкой кишки: при ФКС с осмотром дистального отдела подвздошной кишки опухоль обнаружена у 10 (16,4%) из 61 пациента, которым осуществляли исследование; применение капсульной энтероскопии позволило обнаружить НЭО у 1 из 3 обследованных; в ходе баллонной энтероскопии ($n=1$) ошибочно расценена локализация опухоли. В выявлении НЭО тонкой кишки наибольшей чувствительностью характеризуется ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE – достигает 53,8%, СКТ-энтерография позволяет локализовать опухоль в 20% случаев.

Ретроспективное изучение изменений в брюшной полости у больных НЭО тонкой кишки позволило установить у 46 (90,2%) из 51 оперированных метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов с развитием перипухолевого фиброза, формирующих опухолевый конгломерат брыжейки. В случае преобладания тканевого компонента изменения в брыжейке представлены узловой форма опухолевого конгломерата, при наличии выраженного перипухолевого фиброза – инфильтративной формой. Характерные макроскопические изменения выявлены у всех 32 (100%) оперированных генерализованными НЭО, при местнораспространенных формах – в 13 (86,7%) из 15 наблюдений, у всех 4 больных локализованными формами опухолей подобные изменения отсутствовали, что позволяет считать опухолевый конгломерат брыжейки патогномичным признаком НЭО тонкой кишки. Узловая форма опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки установлена у 67,3% пациентов, инфильтративная форма выявлена – у 32,7%. Наибольшую чувствительность в обнаружении опухолевого конгломерата брыжейки демонстрируют ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и многофазная СКТ – 92,9% и 92,3% соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 – Диагностическая информативность инструментальных методов исследований в выявлении НЭО тонкой кишки

Метод исследования	Чувствительность в выявлении, %	
	опухоли	опухолевого конгломерата брыжейки
ФКС с терминальной илеоскопией	16,4	-
УЗИ	1,5	18,8
МРТ	-	31,3
СКТ: стандартная / энтерография	6,3 / 20	92,3
ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE	58,3	92,9
Ангиография (висцеральная селективная)	-	69,3

Возможности инструментальных методов диагностики в выявлении НЭО ПЖ. В общей когорте обследованных чувствительность трансабдоминального УЗИ в выявлении НЭО ПЖ составила 71,2%, СКТ – 81,3%, МРТ – 84,6%, эндо-УЗИ – 90,9%. Вместе с тем, в обнаружении инсулином чувствительность УЗИ и СКТ уменьшается до 60,9% и 73,5% соответственно, тогда как применение МРТ позволяет обнаружить опухоль в 85,7% случаев (Таблица 9).

Таблица 9 – Чувствительность методов лучевой диагностики в выявлении НЭО ПЖ

Метод диагностики	Тип нейроэндокринной опухоли		
	Все опухоли	Нефункционирующие	Инсулиномы
УЗИ	71,2	79,0	60,9
СКТ	81,3	86,0	73,5
МРТ	84,6	84,2	85,7
Эндо-УЗИ	90,9	90,9	-

Анализ причин различающейся информативности лучевых методов диагностики в обнаружении НЭО ПЖ позволил установить, что основной является различие размера опухолей, который для нефункционирующих НЭО составил $5,02 \pm 0,69$ см, инсулином – $1,59 \pm 0,19$ см. Чувствительность лучевых методов исследований в обнаружении гастрином ($n=11$) и редких функционирующих НЭО ПЖ ($n=6$) отдельно не изучали в связи с ограниченным числом наблюдаемых пациентов. Вместе с тем определено, что средний размер гастрином составил $3,34 \pm 1,82$ см, редких функционирующих НЭО ПЖ сопоставим с нефункционирующими опухолями – $5,72 \pm 1,49$ см.

Изучение лучевых характеристик НЭО ПЖ, полученных в результате анализа компьютерных томограмм, позволило определить, что лучевая плотность опухолей в нативную фазу сканирования составила $40,0 \pm 6,1$ HU, максимально увеличивалась в артериальную фазу – $107,7 \pm 15,3$ HU, с последующим снижением в венозную фазу до $82,1 \pm 17,7$ HU. Установлена достоверно большая лучевая плотность в артериальную фазу новообразований G-1/G-2 по сравнению с G-3 ($p=0,025$). Обнаруженные характерные изменения лучевых характеристик опухолей G-3 с максимальным накоплением контрастного препарата до $74,4 \pm 6,5$ HU в венозную фазу сканирования (Таблица 10).

Таблица 10 – Денситометрическая характеристика НЭО ПЖ в зависимости от злокачественного потенциала опухолей, HU

Морфологический тип опухоли	Фаза томографического исследования		
	Нативная	Артериальная	Венозная
Grade-1	$39,0 \pm 12,9$	$119,5 \pm 19,0^*$	$87,8 \pm 9,0$
Grade-2	$44,0 \pm 5,3$	$112,1 \pm 40,2^{**}$	$74,2 \pm 23,5$
Grade-3	$31,5 \pm 3,4$	$54,0 \pm 10,4^{***}$	$74,4 \pm 6,5$

*/** – $p=0,746$; * и ** / *** – $p=0,025$

Применение АСЗК позволило визуализировать инсулиному у 2 из 3 пациентов; установить отдел ПЖ с гиперпродукцией ИРИ, указывающий на локализацию опухоли – у 1. Таким образом, при неинформативности неинвазивных лучевых исследований АСЗК является дополнительным методом диагностики, позволяющим визуализировать инсулиному либо установить отдел ПЖ, в котором располагается опухоль.

ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE с целью первичной диагностики проведена у 5 больных НЭО ПЖ, что позволило определить локализацию опухоли, которая не обнаружена при СКТ – у 1 пациента, подтвердить нейроэндокринный характер опухолевого поражения при случайно выявленном по данным СКТ и МРТ

новообразовании ПЖ – также у 1. Данный метод диагностики целесообразно применять в качестве дополнительного исследования с целью выявления НЭО ПЖ у пациентов генерализованными НЭО БПО, а также подтверждения нейроэндокринной структуры «малых» опухолей ПЖ.

Результаты инструментальной диагностики у больных НЭО БПО. После проведения на догоспитальном этапе стандартной программы обследования локализация первичной опухоли оставалась неуточненной у 52 (45,6%) из 114 пациентов генерализованными НЭО. На основании результатов трансабдоминального УЗИ локализация первичной опухоли определена у 15,4% пациентов, СКТ – у 72,5%, МРТ – у 18,2%, ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE - у 92,3%. Применение лучевых и радиоизотопных методов диагностики с тщательной трактовкой изменений в брюшной полости позволило установить локализацию первичной опухоли у 41 (78,8%) из 52 обследованных больных генерализованными НЭО: в тонкой кишке – у 39, в ПЖ – у 2. Таким образом, общее число больных генерализованными НЭО БПО удалось сократить в 4,7 раза с 52 (45,6%) до 11 (9,6%) по завершению обследования.

Морфологическая диагностика НЭО. Изучение результатов дооперационных гистологических исследований биопсийного материала и их сопоставление с результатами ИГХ диагностики у 202 пациентов обнаружило, что гистологическая оценка позволила подтвердить нейроэндокринный характер опухолевого поражения только в 142 (70,3%) случаях. Гистологическое исследование биоптатов первичной опухоли было неинформативным в 31 (24,4%) из 127 случаев, метастатических очагов – в 29 (38,7%) из 75 исследований. Ошибочные гистологические заключения в диагностике опухолей G-1 установлены в 18 (22,8%) из 79 случаев, G-2 – в 25 (28,1%) из 89, G-3 – в 17 (50%) из 34. Неверная верификация морфологической структуры НЭО по данным гистологического исследования биоптатов при новообразованиях ЖКТ составила 23,3%, опухолях ПЖ – 29,2%. ИГХ исследование биоптатов первичных опухолей и метастатических очагов позволило подтвердить морфологический диагноз НЭО в 149 (99,3%) из 150 случаев.

ИГХ изучение морфологических особенностей новообразований позволило установить, что в общей структуре преобладали НЭО G-1 и G-2 – диагностированы в 286 (88%) случаях. НЭО G-1 преимущественно определялись в аппендиксе (83,3%), НЭО G-3 – в ПЖ (6,4%), НЭК – в ободочной кишке (36,4%) (Таблица 11).

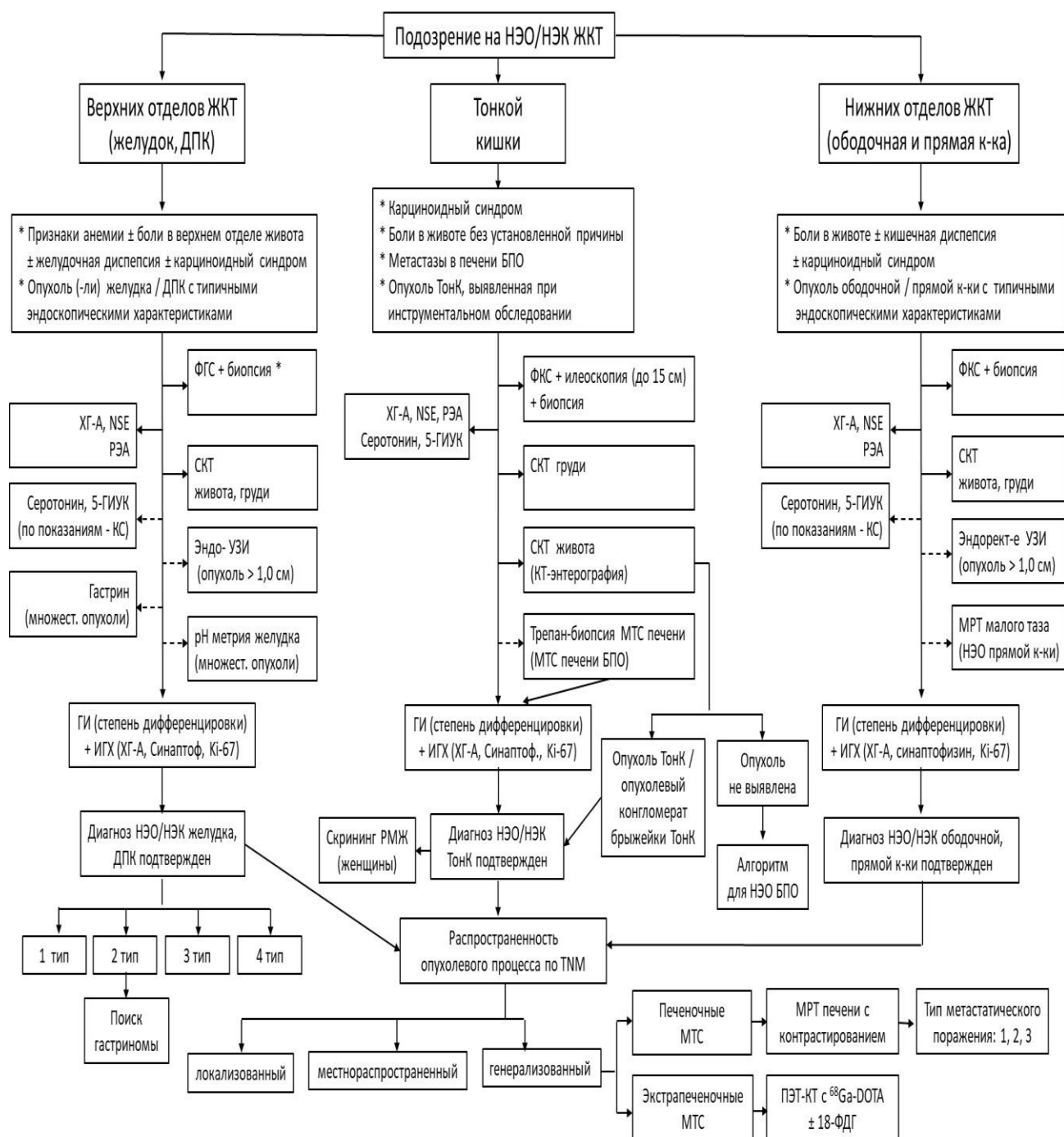
Таблица 11 – Иммуногистохимическая характеристика НЭО, n (%)

Локализация опухоли	Морфологическая степень злокачественности			
	НЭО			НЭК
	Grade – 1	Grade – 2	Grade – 3	
Желудок (n=69)	31	24	2	12
ДПК (n=13)	9	2	2	-
Тонкая к-ка (n=68)	35	33	-	-
Аппендикс (n=12)	10	2	-	-
Ободочная к-ка (n=11)	3	3	1	4
Прямая к-ка (n=16)	12	2	1	1
Поджелудочная ж-за (n=125)	64	48	8	5
Опухоли БПО (n=11)	-	8	1	2
Итого (n=325)	164 (50,5)	122 (37,5)	15 (4,6)	24 (7,4)

Среди НЭО желудка 1-го типа (n=48) опухоли G-1 и G-2 выявлены в 29 (60,4%) и 19 (39,6%) случаях; НЭО 3-го типа (n=7) преимущественно представлены опухолями

G-1 и G-2 – в 5 из 7 наблюдениях; опухоли 4 типа (НЭК) подтверждены у 12 (17,9%) из 67 пациентов. В группе нефункционирующих НЭО ПЖ (n=61) преобладали опухоли G-2 – выявлены в 30 (49,2%) случаях, среди исследованных инсулином (n=47) опухоли G-1 установлены в 39 (83%) случаях, гастриномы (n=11) только в 1 (9,1%) наблюдении были представлены опухолью G-3.

Анализ клинических проявлений заболевания, результатов лабораторно-инструментальных и морфологических методов диагностики позволили обосновать диагностический алгоритм у больных НЭО/НЭК ЖКТ (удостоверение на рационализаторское предложение № 15109/1) (Рисунок 1).



← — основной вариант диагностики; ← - - - — альтернативный вариант диагностики

Рисунок 1 – Алгоритм обследования больных НЭО/НЭК ЖКТ.

Усовершенствован алгоритм диагностических исследований с целью подтверждения и оценки распространенности опухолевого процесса у больных НЭО/НЭК ПЖ (удостоверение на рационализаторское предложение № 15110/1) (Рисунок 2).

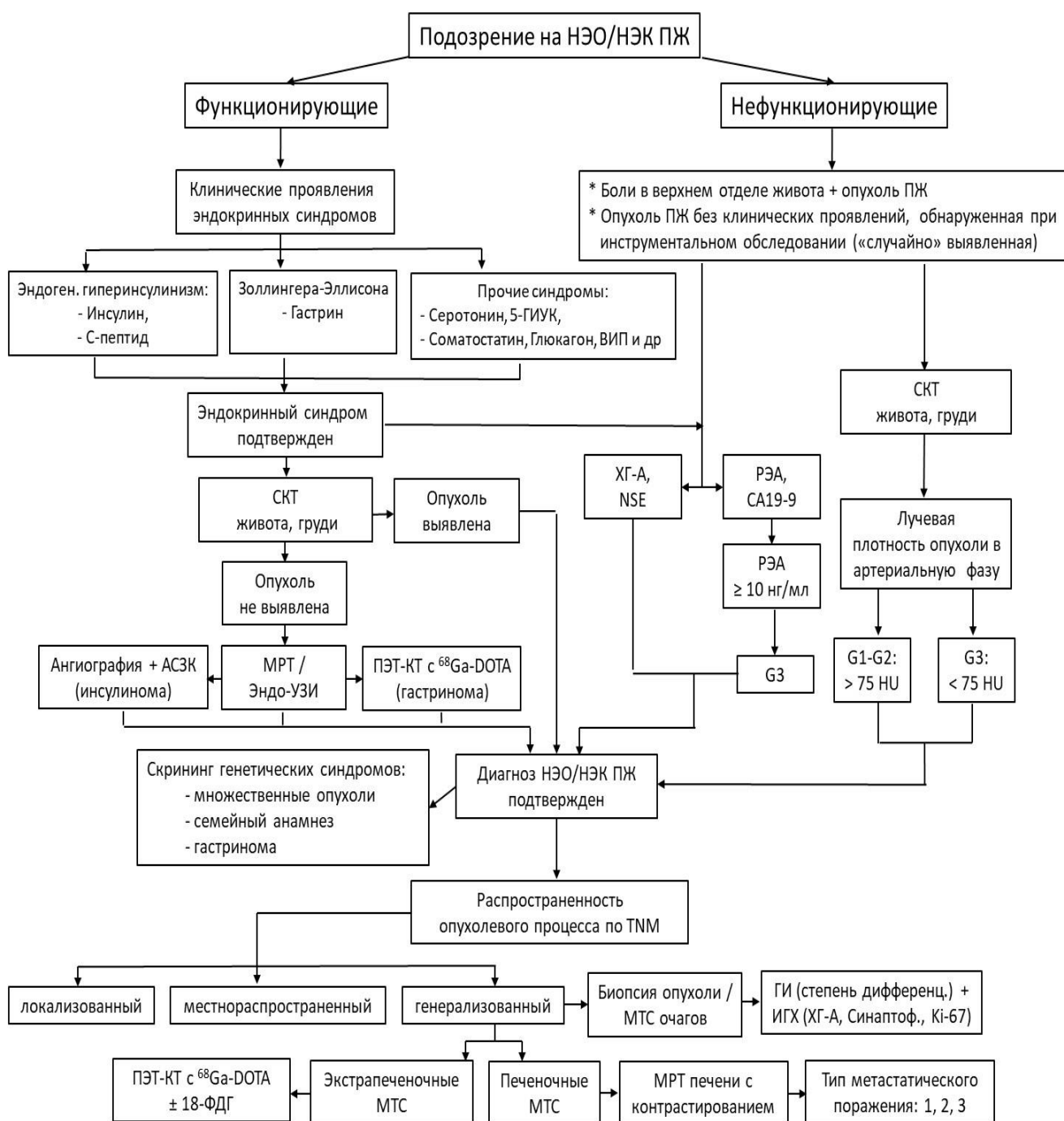


Рисунок 2 – Алгоритм обследования больных НЭО/НЭК ПЖ.

В случаях метастатических НЭО БПО тщательный анализ клинических проявлений заболевания позволяет обоснованно предположить локализацию первичной опухоли и определить рациональное применение инструментальных методов исследований. В обследовании больных метастатическими НЭО БПО существенное значение принадлежит ИГХ изучению биоптатов метастатических очагов. Анализ преимущественной локализации опухолей различной морфологической степени

злокачественности свидетельствует, что при выявлении НЭО G-3 необходимо в первую очередь искать первичный очаг в ПЖ, при обнаружении НЭК – в ободочной кишке, желудке либо ПЖ. ИГХ оценка интенсивности экспрессии тканеспецифических маркёров в биоптатах опухоли (CDX2, TTF-1, PAX8, Islet-1 и др.) позволяет установить органную принадлежность опухолевых клеток в 80-90% случаев (Hendifar A.E. et al., 2019). Полученные результаты позволили оптимизировать алгоритм диагностики у больных НЭО/НЭК БПО (удостоверение на рационализаторское предложение № 15108/1) (Рисунок 3).

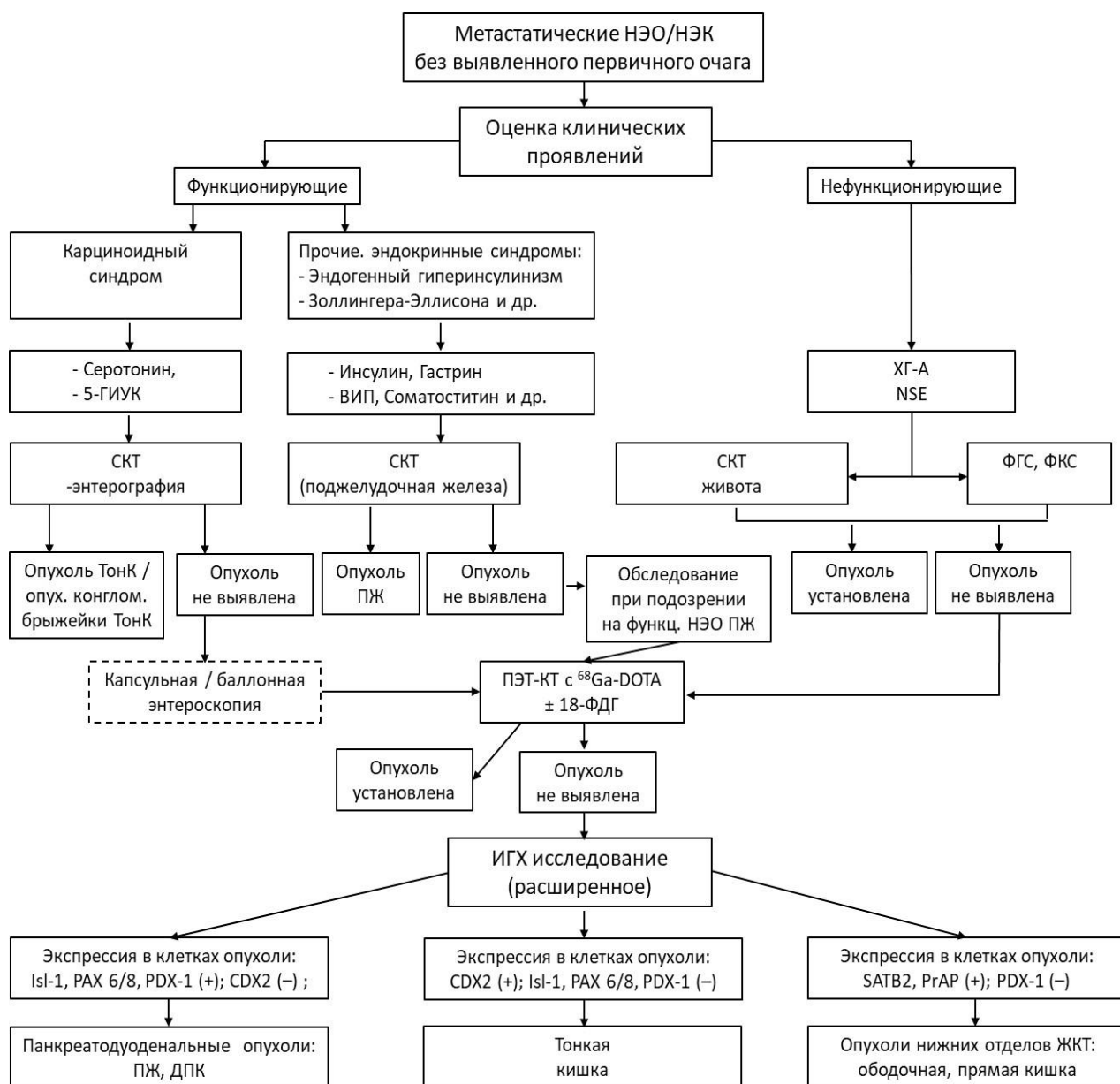


Рисунок 3 – Алгоритм обследования больных НЭО/НЭК БПО.

Применение предложенного диагностического подхода у пациентов ГЭП НЭО позволило обосновать диагноз с учетом существующих классификационных критериев, а также сократить число больных генерализованными НЭО БПО в 4,7 раза с 45,6% при поступлении до 9,6% по завершению обследования.

Непосредственные результаты лечения больных НЭО. В группе пациентов локализованными НЭО ЖКТ (I-II стадия по TNM) доминирующим вариантом являлось

радикальное хирургическое лечение, которое проведено у 84 (96,6%) из 87 больных; симптоматическое оперативное вмешательство в объеме ушивания перфоративной язвы на фоне распространенного перитонита предпринято 1 пациенту гастриномой ДПК; наблюдение за динамикой течения заболевания осуществлялось у 2 (2,3%) больных НЭО желудка 1-го типа размером < 1,0 см (Таблица 12).

Таблица 12 – Лечебная тактика и варианты хирургического лечения больных локализованными НЭО ЖКТ (n = 87)

Локализация опухоли	Наблюдение	Хирургическое лечение		
		Радикальное		Симптоматическое
		Эндоскопическое удаление опухоли	Резекция органа с опухолью	
Желудок (n=54)	2	40	12	-
ДПК (n=4)	-	2	1	1*
Тонкая к-ка (n=4)	-	1	3/1*	-
Аппендикс (n=10)	-	-	10/9*	-
Ободочная к-ка (n=2)	-	-	2	-
Прямая к-ка (n=13)	-	11	2	-

* – в том числе оперированы по неотложным показаниям в связи с развитием острой хирургической патологии

Эндоскопическое удаление опухоли проводилось преимущественно у больных НЭО желудка – выполнено у 40 (76,9%) из 52 оперированных (резекция слизистой с опухолью (ЭРС) – у 29, диссекция в подслизистом слое (ЭДПС) – у 8, полипэктомия – у 3), а также НЭО прямой кишки – ЭРС выполнена у 11 (84,6%) из 13 пациентов.

Послеоперационные осложнения у больных локализованными НЭО ЖКТ развились у 3 (3,5%) из 85 оперированных: II класса (по Clavien-Dindo) в виде отечной формы острого панкреатита – у 1 больного; IIIв класса – у 2 (отсроченная перфорация желудка после ЭДПС – у 1, несостоятельность швов ушитой перфоративной язвы – у 1). Летальный исход установлен у 1 (1,2%) пациента.

Среди больных местнораспространенными НЭО ЖКТ (III ст. по TNM) всем 34 проведено хирургическое лечение в объеме резекции либо удаления органа с опухолью (Таблица 13).

Таблица 13 – Варианты хирургического лечения больных местнораспространенными НЭО ЖКТ (n = 34)

Локализация опухоли	Объем оперативного вмешательства						
	Резекция желудка	Гастр-эктомия	ПДР**	Резекция тонкой к-ки	Гемикол-эктомия	Резекция прямой к-ки	БПЭ**
Желудок (n=6)	-	6	-	-	-	-	-
ДПК (n=5)	1	3	1	-	-	-	-
Тонкая к-ка (n=15)	-	-	-	9 / 4*	6	-	-
Ободочная к-ка (n=5)	-	-	-	-	5 / 4*	-	-
Прямая к-ка (n=3)	-	-	-	-	-	2	1

* – в том числе оперированы по неотложным показаниям;

** – ПДР – панкреатодуоденальная резекция и БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация

Осложнения в послеоперационном периоде у больных местнораспространенными НЭО ЖКТ развились у 3 (8,8%) из 34 оперированных: I класса (по Clavien-Dindo) в виде нагноение послеоперационной раны – у 1 пациента, IIIв класса – у 2 (ранняя

послеоперационная спаечная кишечная непроходимость после передней резекции прямой кишки – у 1, несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии – у 1). В результате возникших осложнений умер 1 (2,9%) пациент.

В группе больных локализованными НЭО ПЖ (I-II стадия по TNM) радикальное хирургическое лечение проведено у 73 (93,8%) из 78 пациентов, симптоматическое вмешательство – у 1 (1,3%). Наблюдение за течением опухолевого процесса осуществили у 4 (5,1%) лиц (Таблица 14).

Таблица 14 – Лечебная тактика и варианты хирургического лечения больных локализованными НЭО ПЖ (n = 78)

Тип опухоли	Наблюдение	Хирургическое лечение					
		Радикальное					Симптоматическое
		ПДР*	Резекция головки	Резекция средин-я	Резекция дист-я	Энук-я опухоли	
Нефункционар-е (n=25)	4	11	3	1	6	-	-
Инсулинома (n=44)	-	-	-	1	10	33	-
Гастронома (n=7)	-	-	-	-	2**	4**	1
НЭО с КС (n=2)	-	-	-	1	1	-	-

*ПДР – панкреатодуоденальная резекция

** операции на ПЖ сочетались с вмешательством на желудке

У больных инсулиномой в связи с благоприятным онкологическим прогнозом и небольшим размером опухолей ($1,59 \pm 0,19$ см), преобладающим вариантом хирургического лечения явилась энуклеация – выполнена у 33 (75%) из 44 больных. Симптоматическое хирургическое лечение в объеме гастрэктомии в связи с рецидивирующим течением язвы ДПК проведено 1 пациенту гастриномой ПЖ, у которого опухоль выявлена после прогрессирования заболевания. Наблюдение за динамикой развития опухоли осуществляли у 4 пациентов нефункционирующими НЭО ПЖ, размер которых на момент выявления составил $< 2,0$ см.

Послеоперационные осложнения диагностированы у 43 (58,1%) из 73 оперированных больных локализованными НЭО ПЖ: по 1 осложнению – у 19 (44,2%), по 2 – у 13 (30,2%), 3 и более – у 11 (25,6%) (Таблица 15).

Таблица 15 – Градация хирургических осложнений по Clavien-Dindo у больных локализованными НЭО ПЖ

Вид операции	Число больных с осложнениями	Кол-во осложнений	Класс осложнений				
			I	II	IIIa	IIIb	IV
ПДР (n=11)	4	7	3	3	1	-	-
Резекция головки (n=3)	3	8	4	3	1	-	-
Резекция ПЖ срединная (n=3)	2	3	2	1	-	-	-
Резекция ПЖ дистальная (n=19)	12	21	7	8	5	1	-
Энуклеация опухоли (n=37)	22	44	13	16	6	7	2
Итого (n=73)	43	83	29	31	13	8	2

Послеоперационные осложнения I-II класса (по Clavien-Dindo) диагностированы в 60 (72,3%) из 83 случаев (нагноение послеоперационной раны – 6; послеоперационный панкреатит нетяжёлого течения – 24; послеоперационная панкреатическая фистула (ПОПФ) тип А – 20; ПОПФ тип В – 6; гастростаз – 1; несостоятельность панкреатикоэнтероанастомоза – 3), IIIa класса – в 13 (реактивный плеврит – 3; абсцесс

брюшной полости – 8; язвенное кровотечение – 1; несостоятельность кишечного анастомоза – 1). Потребовавшие выполнения релапаротомии осложнения III класса возникли в 8 случаях: язвенное и внутрибрюшное кровотечение, эвентрацией – по 1 случаю; абсцесс брюшной полости – в 2; распространенный (ферментативный) перитонит – в 3. Осложнения IV класса подтверждены у 2 пациентов в связи с развитием острого панкреатита тяжелого течения.

Наиболее частыми послеоперационными осложнениями у больных локализованными НЭО ПЖ являлись ПОПФ и острый панкреатит, каждое из которых диагностировано у 26 (60,5%) из 43 оперированных. ПОПФ классифицированы (ISGPS, 2016) как биохимические (тип «А») – в 20 случаях, тип «В» – в 6. Частота возникновения ПОПФ достоверно не различалась после энуклеации и резекционных вмешательств на ПЖ – 63,6% и 57,1% соответственно ($p=0,641$). Закрытие ПОПФ у всех пациентов достигнуто в результате консервативного лечения.

Летальный исход установлен у 3 (4,1%) пациентов после энуклеации опухоли: в результате тяжелого течения острого панкреатита с развитием распространенного панкреонекроза – у 2 больных (инсулинома, гастринома), тяжелой кровопотери вследствие рецидива кровотечения из язвы ДПК – у 1 пациента гастриномой.

В группе местнораспространенных НЭО ПЖ (III ст. по TNM) радикальное хирургическое лечение проведено у 10 из 12 пациентов. В связи с механической желтухой, обусловленной нерезектабельной НЭО головки ПЖ, проведено паллиативное хирургическое вмешательство в объеме чрескожной чреспечёночной холангиостомии с последующим стентированием опухолевой стриктуры жёлчных протоков одному пациенту. Лекарственную терапию синтетическими аналогами соматостатина в связи с тяжелым соматическим состоянием (ASA IV), не позволяющим предпринять радикальное хирургическое лечение, проводили 1 пациенту НЭО тела и хвоста ПЖ (Таблица 16).

Таблица 16 – Лечебная тактика и варианты хирургического лечения больных местнораспространёнными НЭО ПЖ (n = 12)

Тип опухоли	Вариант хирургического лечения			Паллиативное	Лекарственная терапия
	Радикальное				
	ПДР	Резекция головки	Резекция дистальная		
Нефункционирующие (n=7)	2	-	3	1	1
Редкие функционирующие (n=3)	-	-	3	-	-
Гастриннома (n=2)	-	1	1	-	-

Послеоперационные осложнения I-II класса (по Clavien-Dindo) установлены у 4 (40%) из 10 пациентов: после дистальной резекции ПЖ в 3 случаях возникли ПОПФ (тип «А» – в 2, тип «В» – в 1); резекция головки ПЖ по поводу гастриномы у одного пациента сопровождалась развитием несостоятельности ПЭА с формированием ПОПФ типа «В». Все осложнения устранены в результате консервативного лечения. Летальных исходов у больных местнораспространенными НЭО ПЖ не установлено.

Среди больных генерализованных НЭО (n=114) комбинированное лечение проведено у 55 (48,2%) пациентов, лекарственная терапия в качестве единственного метода воздействия на опухолевый процесс применена у 59 (42,1%). Комбинированному лечению отдавали предпочтение в случаях локализации опухолей в органах ЖКТ с ограниченным объёмом метастатического поражения печени, а также меньшим злокачественным потенциалом. Объем хирургического вмешательства у больных НЭО

группы комбинированного лечения определяли с учетом локализации опухоли и её метастазов, объема поражения печени, что позволило распределить пациентов на группы циторедуктивных вмешательств (n=22) и удаления первичной опухоли (n=33) (Таблица 17).

Таблица 17 – Общая характеристика больных генерализованными НЭО (n = 114)

Клинико-морфологические характеристики	Комбинированное лечение (n=55)		Лекарственная терапия (n=59)
	циторедукция (n=22)	удаление первич. опухоли (n=33)	
Пол: Муж / Жен	12 / 10	19 / 14	24 / 35
Возраст, годы	61,9 ± 3,2	57,2 ± 4,2	60,2 ± 3,8
Статус ECOG: 0 / 1 / 2 / 3	8 / 11 / 3 / -	5 / 19 / 9 / -	5 / 33 / 12 / 9
Локализация опухоли: - желудок	3	3	3
- ДПК	-	1	3
- тонкая кишка	15	17	17
- аппендикс	-	2	-
- ободочная кишка	-	3	1
- ПЖ	4	7	24
- опухоли БПО	-	-	11
Локализация метастазов: - печень	16	25	34
- печень + внепечён.	4	4	23
- внепечёчно	2	4	2
Тип метастатич. поражения печени: 1 / 2 / 3	5 / 13 / 2	- / 13 / 16	5 / 14 / 38
Grade опухоли: G-1 / G-2 / G-3	9 / 11 / 2	12 / 16 / 5	13 / 28 / 18

Полная циторедукция реализована у 8 (7%) из 114 пациентов генерализованными НЭО, частичная циторедукция – у 14 (12,3%) (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика циторедуктивных оперативных вмешательств в группе комбинированного лечения больных генерализованными НЭО (n=22)

Объем оперативного вмешательства	Объем циторедукции	
	полная (n=8)	частичная (n=14)
На первичной опухоли:		
- эндоскопическая диссекция опухоли в подслизистом слое	-	1
- резекция желудка	-	1
- гастрэктомия	-	1
- резекция тонкой кишки / + ГКЭ* правосторонняя	7	8 / 4
- резекция ПЖ дистальная	1	3
На метастатических очагах печени:		
- гемигепатэктомия / + РЧА*	3 / 2	1 / -
- секторэктомия / + РЧА	1 / 1	1 / 1
- сегментэктомия / + РЧА	2 / -	5 / 2
- атипичная резекция	-	2
- РЧА	1	4
На внепеченочных метастазах:		
- пангистерэктомия / + оментэктомия	1 / -	1 / 1

*- ГКЭ – гемиколэктомия, РЧА – радиочастотная абляция

В группе комбинированного лечения удаление первичной опухоли осуществлено у 33 (28,9%) из 114 пациентов: резекция желудка и гастрэктомия – у 1 и 3 соответственно;

резекция тонкой кишки, в т.ч. с правосторонней гемиколэктомией (ГКЭ) – у 17 и 6 соответственно; ГКЭ правосторонняя – у 5; дистальная резекция ПЖ – у 6; ПДР – у 1.

Анализ непосредственных результатов циторедуктивного хирургического лечения больных генерализованными ГЭП НЭО показал, что осложнения в послеоперационном периоде развились у 5 (22,7%) из 22 оперированных: I класса (по Clavien-Dindo) – у 1 (нагноение послеоперационной раны); IIа класса, которые устранены с применением минимально инвазивных пункционных методик дренирования – у 3 (реактивный экссудативный плеврит, абсцесс брюшной полости, абсцесс печени); IIв класса, потребовавшие повторного хирургического вмешательства в объеме релапаротомии – у 1 (4,5%) пациента (билома после РЧА метастазов печени вследствие повреждения долевого желчного протока).

В группе больных после удаления первичной опухоли послеоперационные осложнения диагностированы у 6 (18,2%) из 33 оперированных. Всего диагностировано 7 осложнений: I-II класса – 4 после дистальной резекции ПЖ (нагноение послеоперационной раны – 1; ПОПФ тип А – 1, ПОПФ тип В – 1; послеоперационный панкреатит средней степени тяжести – 1); IIв класса – в 1 случае после дистальной резекции ПЖ (динамическая ОКН на фоне течения послеоперационного панкреатита), в 2 случаях после резекции тонкой кишки (несостоятельность межкишечного анастомоза). Летальных исходов после циторедуктивного хирургического лечения, а также удаления первичной опухоли не установлено.

Таким образом, хирургическое лечение пациентов генерализованными НЭО сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений – выявлены у 11 (20%) из 55 оперированных. Вместе с тем, после циторедуктивного хирургического лечения и удаления только первичной опухоли достоверных различий частоты развития послеоперационных осложнений (22,7% против 18,2%, $p=0,684$), а также осложнений, потребовавших повторных вмешательств (4,5% против 9,1%, $p=0,522$), не выявлено.

Превалирующим вариантом системного лечения у больных генерализованными НЭО в 1-й линии являлась биотерапия (БТ) – использована у 71 (62,3%) из 114 пациентов ($p<0,001$). В последующих линиях лечения после прогрессирования опухолевого процесса химиотерапия (ХТ) применена у 43 (50%) из 86 пациентов, таргентная терапия (ТТ) – у 23 (26,7%), БТ – только у 19 (22,1%) ($p=0,001$). В связи с прогрессированием заболевания более 2-х линий лечения проведено у 12 (14%) пациентов, симптоматическое лечение в виду тяжести соматического состояния получали 3 (2,6%) больных (Таблица 19).

Таблица 19 – Особенности лекарственного лечения больных генерализованными НЭО

Вид лекарственного лечения	Все пациенты (n=114)		Комбинированное лечение (n=55)		Лекарственная терапия (n=59)	
	1-я линия	Послед-е линии	1-я линия	Послед-е линии	1-я линия	Послед-е линии
Биотерапия	71	19	43	13	28	6
Таргентная терапия	1	23	-	16	1	7
Химиотерапия	39	43	12	16	27	27
Симптоматическое лечение	3	12	-	1	3	11

В группе пациентов комбинированного лечения (КЛ) в 1-й линии БТ применили у 43 (78,2%) больных, ХТ – только у 12 (21,8%) из 55 пациентов ($p<0,001$). При прогрессировании онкологического процесса частота применения различных видов лекарственного лечения достоверно не различалась: БТ использована у 13 (33,3%), ТТ –

у 16 (41%), ХТ – также у 16 (41%) из 39 пациентов с диссеминацией заболевания ($p=0,484$).

Среди больных группы лекарственного лечения (ЛЛ) в 1-й линии частота применения БТ и ХТ были статистически сопоставимы – использованы у 28 (47,5%) и 27 (45,8%) из 59 пациентов соответственно ($p=0,854$). Вместе с тем, в случаях прогрессирования опухолевого процесса во 2 линии ХТ применяли достоверно чаще по сравнению с БТ и ТТ – у 27 (57,4%), 6 (12,8%) и 7 (14,9%) пациентов соответственно ($p<0,001$).

Наряду с системной лекарственной терапией у 34 (29,8%) из 114 больных генерализованными НЭО проводили регионарное лечение метастазов печени в виде химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) с доксорубицином и липиодолом: применена у пациентов группы КЛ в 25 наблюдениях (в 1-й линии – у 5, во 2-й – у 20), среди больных группы ЛЛ – в 9 (в 1-й линии – у 2, во 2-й – у 7). Показанием к ХЭПА явилась недостаточная эффективность системной противоопухолевой терапии – у 26 больных, резистентный КС – у 8. Определено, что у 34 больных проведено 128 циклов ХЭПА, что соответствует $3,8\pm0,9$ процедурам у пациента. Использование ХЭПА привело к увеличению времени до прогрессирования метастатического процесса в печени на $11,2\pm3,4$ мес., что позволило снизить уровень нейроэндокринных опухолевых маркеров на $36,3\pm12,5\%$ и уменьшить клинические проявления КС.

Отдаленные результаты лечения больных НЭО изучены у 313 (96,3%) из 325 пациентов, медиана наблюдения составила 53 [27; 109] мес. Прогрессирование онкологического процесса у пациентов локализованными формами опухолей (I-II ст. по TNM) установлено в 20 (12,5%) из 160 наблюдений, местнораспространенными (III ст. по TNM) – в 28 (65,1%) из 43, генерализованными (IV ст. по TNM) – в 86 (78,2%) из 110. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) больных локализованными формами НЭО составила 41,5 [11,5; 94] мес., местнораспространенными – 21,5 [13; 42] мес.; у пациентов генерализованными опухолями медиана выживаемости до прогрессирования (ВДП) составила 15 [8; 31] мес.

После хирургического лечения локализованных и местнораспространенных форм НЭО прогрессирование опухолевого процесса наиболее часто наблюдается в случаях локализации новообразований в ПЖ (за исключением инсулином), ободочной и тонкой кишке, а также при 4 типе (НЭК) опухолей желудка. Установлено, что предикторами прогрессирования опухолевого процесса у пациентов локализованными формами НЭО являются размер опухоли $\geq 3,0$ см ($p=0,001$) и индекс Ki-67 $> 6\%$ ($p<0,001$); местнораспространенными – только размер опухоли $> 3,75$ см ($p=0,003$).

Рассмотрение результатов эндоскопического хирургического лечения НЭО желудка 1-го типа позволило установить повторное возникновение опухолей у 11 (30,6%) из 36 пациентов через $20,2\pm7,6$ мес. (от 5 до 44 мес.) после эндоскопического удаления. Определено, что вероятность повторного возникновения НЭО желудка 1-го типа после эндоскопического удаления достоверно увеличивается при количестве опухолей ≥ 10 шт. ($p=0,024$), повышении уровня ХГ-А и гастрин в сыворотке крови ≥ 550 мкг/л ($p=0,013$) и ≥ 500 пмоль/л ($p=0,038$) соответственно.

В группе генерализованных НЭО медиана выживаемости до прогрессирования (ВДП) составила 15 [8; 31] мес. Прогрессирование онкологического процесса у больных диссеминированными НЭО ЖКТ обнаружено в 58 (75,3%) из 77 случаев, медиана ВДП составила 20 [9; 36] мес.; среди генерализованных НЭО ПЖ – у 28 (84,8%) из 33 пациентов, медиана ВДП которых была меньше и составила 12 [7; 24,5] мес.

Статистически значимых различий в частоте наступления ($p=0,209$) и сроках прогрессирования ($p=0,136$) онкологического процесса среди пациентов диссеминированными НЭО ЖКТ и ПЖ не выявлено.

Опухоль-специфическая выживаемость общей когорты пациентов НЭО в течении 5 лет составила 75%, медиана выживаемости не достигнута. Достоверных различий 5-летней выживаемости больных НЭО ЖКТ и ПЖ не выявлено – 71,5% и 79,9% соответственно ($p=0,349$). Подтверждены статистически значимые различия опухоль-специфической выживаемости больных НЭО с различной распространенностью онкологического процесса ($p<0,001$) (Таблица 20).

Таблица 20 - Показатели 5-летней выживаемости больных НЭО ЖКТ и ПЖ с различной распространенностью онкологического процесса (%)

Локализация опухоли	Распространенность онкологического процесса		
	Локализованный (I-II ст. по TNM)	Местнораспростр. (III ст. по TNM)	Генерализованный (IV ст. по TNM)
Желудочно-кишечный тракт	92,5	66,8	51,9
Поджелудочная железа	94,4	77,8	47,1

В группе больных генерализованными НЭО выявлены статистически значимые различия 5-летней выживаемости в зависимости от проводимого лечения. Установлено, что медиана ВДП пациентов после циторедукции и удаления первичной опухоли статистически значимо не различалась – составила 23 [11; 34] мес. и 25 [15; 39] мес. соответственно ($p=0,364$). Среди больных генерализованными опухолями, которым проводилась исключительно лекарственная терапия, медиана ВДП была достоверно меньше – 10,5 [7; 17] мес. ($p=0,042$). Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость больных генерализованными НЭО после циторедукции и удаления первичной опухоли составила 88,2% и 64,6% ($p=0,097$), в группе пациентов только с лекарственной терапией – не превышала 28,8% ($p<0,001$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Отдаленные результаты лечения больных генерализованными НЭО в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Число больных с прогресс., %	Медиана ВДП, мес.	Медиана выживаемости, мес.	Выживаемость 5 лет, %
Циторедукция + Лекарственное лечение	63,6	23 [11; 34]	**НД	88,2
Удаление первичной опухоли + Лекарственное лечение	78,1	25 [15; 39]	**НД	64,6
Лекарственная терапия	82,1	*10,5 [7; 17]	*14	*28,8

* достоверное отличие показателя в сравнении с другими значениями ($p<0,05$)

** НД – медиана выживаемости не достигнута

Таким образом, хирургическое лечение (циторедукция либо удаление первичной опухоли) больных генерализованными НЭО по сравнению только с лекарственной терапией обеспечивает увеличение медианы ВДП и 5-летней выживаемости в 2 раза ($p<0,001$).

Оценка исходов и математическое моделирование прогноза заболевания у больных НЭО. Изучение выживаемости больных в зависимости от клинико-лабораторных и морфологических характеристик НЭО позволило установить, что достоверное влияние

на 5-летний исход заболевания оказывают возраст пациента, локализация опухоли, степень её злокачественного потенциала, стадия TNM, а также метод лечения ($p < 0,001$).

В результате многофакторного дискриминантного анализа установлено, что в определении прогноза 5-летней выживаемости наиболее весомыми в порядке убывания прогностической значимости являются степень злокачественного потенциала опухоли (Grade), метод лечения, локализация опухоли, возраст пациента в соответствии с градацией ВОЗ, вместе с тем стадия заболевания по TNM не оказывает достоверного влияния на 5-летнюю выживаемость больных и была исключена из анализа (Таблица 22).

Таблица 22 – Результаты дискриминантного статистического анализа исходов заболевания у больных НЭО

Прогностический критерий	Характеристика критерия	Значение р	Коэффициент b для ЛКФ-1	Коэффициент b для ЛКФ-2
Grade опухоли	1 - G-1: Ki-67 < 3% 2 - G-2: Ki-67 - 3-5% 3 - G-2: Ki-67 - 5-10% 4 - G-2: Ki-67 - 10-15% 5 - G-2: Ki-67 - 15-20% 6 - G-3: Ki-67 - 20-55% 7 - G-3: Ki-67 > 55%	< 0,001	0,14464	1,0988
Метод лечения	1 - хирургическое 2 - комбинированное 3 - лекарственное	< 0,001	1,19536	2,4099
Локализация опухоли	1 - желудок 2 - ДПК 3 - тонкая кишка 4 - аппендикс 5 - толстая кишка 6 - прямая кишка 7 - ПЖ 8 - опухоли БПО	0,209	0,79795	0,9154
Возраст ВОЗ	1 - 18 – 44 2 - 45 – 59 3 - 60 – 74 4 - 74 – 90	0,296	3,60651	3,8871

Вероятность сохранения жизни либо летального исхода в течение 5 лет определяли на основании вычисления линейной классификационной функции (ЛКФ) для каждого события (ЛКФ-1 – сохранение жизни; ЛКФ-2 – наступление летального исхода) по формуле:

$$\text{ЛКФ} = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + \dots b_k \cdot x_k$$

где b_0 – константа, определяемая в ходе многомерного анализа (ЛКФ-1 = -8,4; ЛКФ-2 = -15,6),

$b_1, b_2, b_3, \dots b_k$ – коэффициенты для анализируемых признаков $x_1, x_2, x_3 \dots x_k$,

$x_1, x_2, x_3 \dots x_k$ – возможные значения признаков (цифровые показатели указаны перед характеристикой признака в таблице 22).

Вероятность наступления события в течение 5 лет у конкретного больного вычисляется следующим образом:

ЛКФ-1 (вероятность сохранения жизни) = $-8,4 + 0,1 \cdot X_1$ (Grade: 1-7) + $1,2 \cdot X_2$ (метод лечения: 1-3) + $0,8 \cdot X_3$ (локализация опухоли: 1-8) + $3,6 \cdot X_4$ (возраст ВОЗ: 1-4);

ЛКФ-2 (вероятность наступления смерти) = $-15,6 + 1,1 \cdot X_1$ (Grade: 1-7) + $2,4 \cdot X_2$ (метод лечения: 1-3) + $0,9 \cdot X_3$ (локализация опухоли: 1-8) + $3,9 \cdot X_4$ (возраст ВОЗ: 1-4).

Прогностическая точность разработанной математической модели определения наступления события в течение 5 лет составляет 85,4%, прогнозировании сохранения жизни – 92,2%, наступлении летального исхода – 73,2%. Проведенная апробация показала эффективность разработанной математической модели прогнозирования исходов заболевания у больных ГЭП нЖЭО в клинической практике.

Изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения наблюдаемых пациентов в сочетании с анализом существующих лечебных подходов позволили уточнить алгоритм выбора лечебной тактики у больных НЭО. Установлено, что основными критериями, влияющими на выбор вариант лечения, являются локализация и степень злокачественного потенциала опухоли, распространенность онкологического процесса, а также наличие и выраженность эндокринных гиперсекреторных синдромов у больных функционирующими НЭО. В случаях локализованных и местнораспространенных НЭО ЖКТ основным методом является хирургическое лечение, предполагающее радикальное удаление опухоли. В случаях выявления у пациентов НЭО желудка 1 типа факторов риска их повторного возникновения НЭО желудка (количество опухолей > 10 шт., ХГ-А > 550 пг/л, гастрин > 500 пмоль/л), следует рассмотреть вопрос о проведении таким пациентам после эндоскопического хирургического лечения биотерапии синтетическими аналогами соматостатина (САС) в течение не менее 6 мес.. У пациентов НЭЖ в связи с агрессивным течением заболевания и высокой частотой регионарного метастазирования радикальное хирургическое лечение необходимо дополнять адъювантной ХТ (Рисунок 4, а).

В лечении больных локализованными и местнораспространенными НЭО/НЭЖ ПЖ наряду с общеизвестными критериями (локализация, степень злокачественности и распространенность опухоли), необходимо учитывать функциональную активность НЭО, а также возможность наличия у пациентов наследственных генетических нарушений, прежде всего синдрома МЭН-1. В случаях локализованных нефункционирующих НЭО ПЖ удаление новообразования преимущественно достигается применением резекционных вмешательств стандартного объема. При обнаружении НЭО ПЖ < 2,0 см без клинических проявлений у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ASA I-III, ECOG 0-2) предпочтение следует отдавать хирургическому лечению. Вместе с тем, у больных с выраженной коморбидностью (ASA > III, ECOG ≥ 3) после морфологического либо радиоизотопного подтверждения характера опухолевого процесса допустима «выжидательная» тактика с регулярным наблюдением за течением опухолевого процесса. Возможным вариантом ведения таких пациентов является биотерапии САС. У больных инсулиномой в связи с низким злокачественностью (G-1 в 83% случаев) и небольшим размером опухолей ($1,59 \pm 0,19$ см), предпочтительным объемом хирургического вмешательства является энуклеация, которая осуществима в 75% случаев. При местнораспространенных формах НЭО ПЖ независимо от функциональной активности опухоли и выявляющихся наследственных генетических синдромов, а также во всех случаях нематастатических НЭЖ ПЖ необходима соответствующая локализации опухоли резекция ПЖ с лимфаденэктомией (Рисунок 4, б).

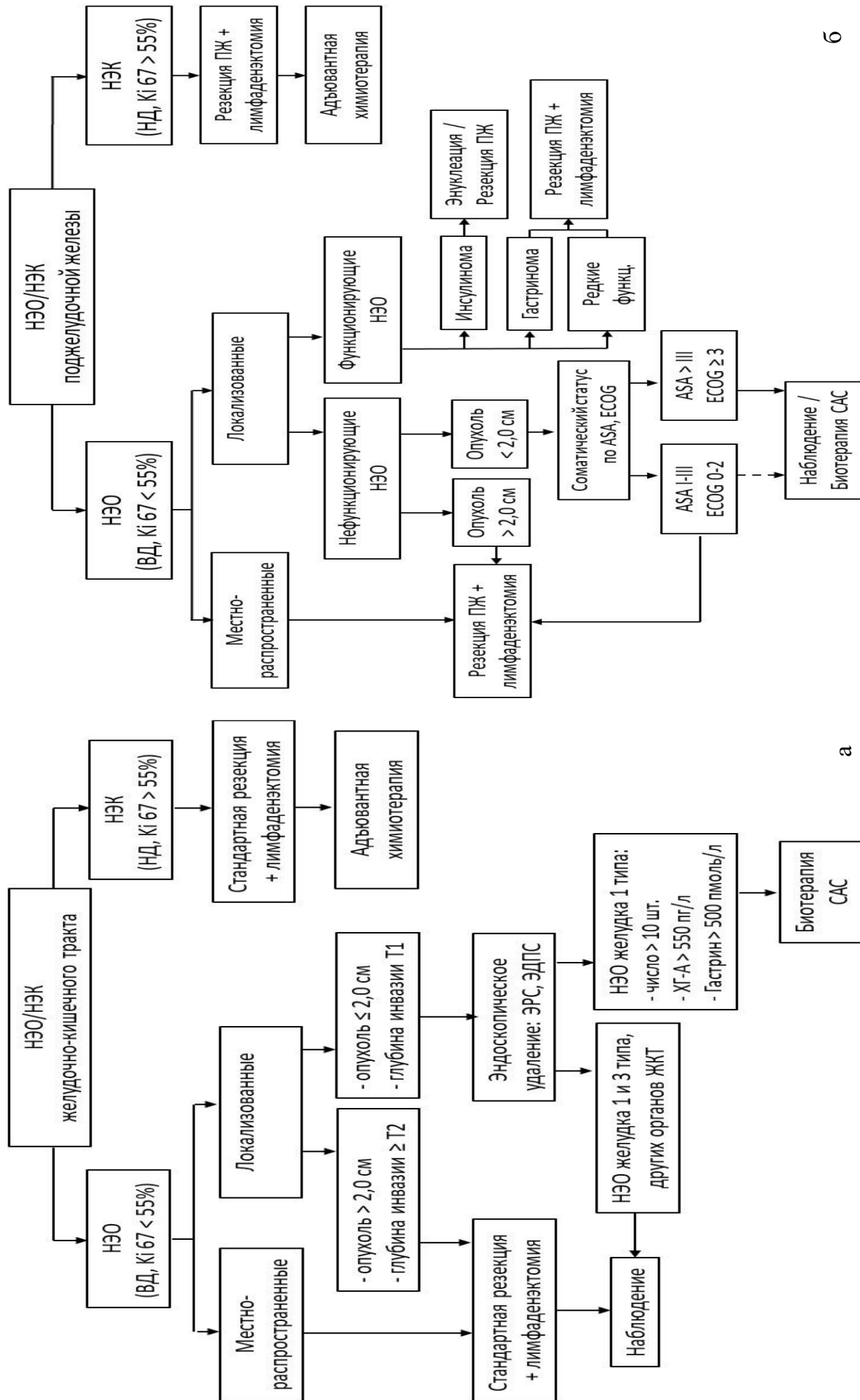
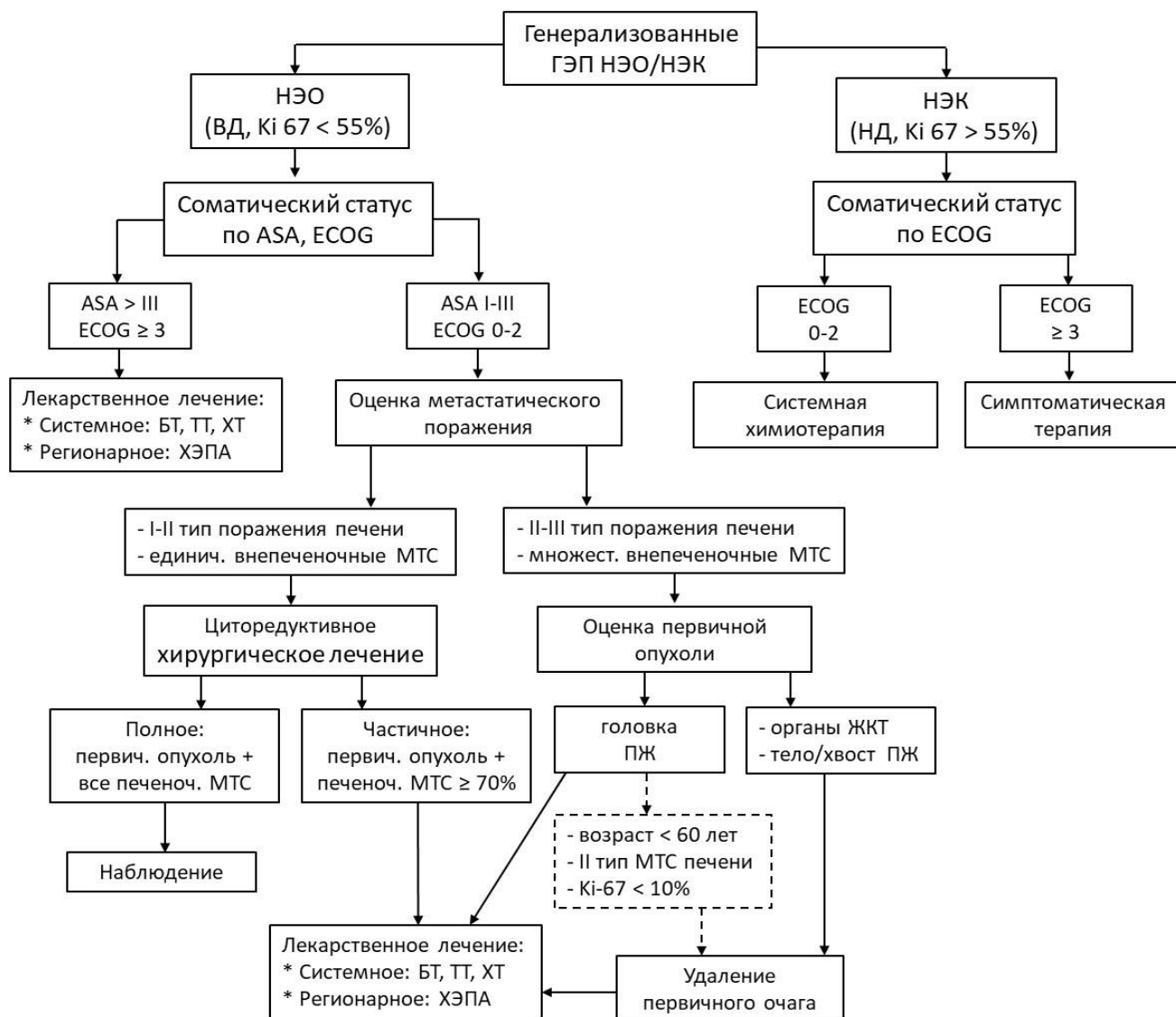


Рисунок 4 – Алгоритм выбора лечебной тактики у больных локализованными и местнораспространенными ГЭП НЭО: а – желудочно-кишечного тракта; б – поджелудочной железы.

Выбор лечебной тактики у больных генерализованными НЭО определяется на основании степени злокачественности онкологического процесса, локализации и количества метастатических очагов, риска развития осложнений опухолевого процесса, обусловленных первичной опухолью, наличия и выраженности гиперсекреторных эндокринных расстройств, прежде всего КС, а также тяжести соматического состояния пациента. Во всех случаях следует отдавать приоритет комбинированному лечению, включающему различные варианты хирургического воздействия на первичную опухоль и метастатические очаги (циторедукция либо удаление первичной НЭО), сочетающегося с системной лекарственной терапией и рациональным применением регионарных методов лечения печеночных метастазов (Рисунок 5).



БТ – биотерапия, ТТ – таргетная терапия, ХТ – химиотерапия, МТС – метастазы,
ВД – высокодифференцированные опухоли, НД – низкодифференцированные опухоли,
← – основной вариант лечения; ← - - - альтернативный вариант лечения

Рисунок 5 – Алгоритм выбора лечебной тактики у больных генерализованными НЭО/НЭК.

Проведение обоснованного комбинированного лечения у больных диссеминированными НЭО, которое при детальном анализе распространенности

онкологического процесса и оценке соматического статуса осуществимо почти у половины обследованных (48,2%), позволяет в 2 раза увеличить продолжительность жизни по сравнению с пациентами, у которых в качестве единственного метода применяется только лекарственная терапия.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили разработать программный подход, основанный на применении оригинальных диагностических и лечебных алгоритмов, учитывающих специфические особенности НЭО, их биологический потенциал и прогнозируемое клиническое течение заболевания. Применение в повседневной клинической практике предложенных диагностических подходов обеспечит возможность проведения исчерпывающего обследования, что позволит выбрать персонифицированную лечебную тактику и улучшить результаты лечения больных НЭО.

ВЫВОДЫ

1. Клинические картина заболевания, программа лабораторно-инструментального обследования и лечения больных НЭО пищеварительного тракта наряду с локализацией и распространенностью онкологического процесса, определяется их злокачественным потенциалом и функциональной активностью. Патогномоничным признаком НЭО является карциноидный синдром, который выявляется при новообразованиях желудочно-кишечного тракта в 19,5% наблюдений, поджелудочной железы – в 2,4% ($p < 0,001$). Опухоли у пациентов с карциноидным синдромом располагаются в тонкой кишке в 92,3% случаев, характеризуется системным распространением онкологического процесса – в 84,6% ($p < 0,001$). Клинические проявления у больных инсулиномой в 78,7% случаев имеют сходство с психоневрологическими заболеваниями, у всех пациентов гастриномой выявляются признаки рецидивирующего язвенного поражения двенадцатиперстной кишки, которые в 27,3% наблюдений сочетаются с диарейным синдромом.

2. НЭО ЖКТ характеризуются неспецифическими признаками в виде болевого и синдрома «малых признаков» у 38% и 17% больных соответственно; в клинической картине нефункционирующих опухолей поджелудочной железы преобладает болевой синдром у 47,5% больных и признаки механической желтухи – у 13,1%. Бессимптомное течение НЭО ЖКТ и нефункционирующих НЭО ПЖ установлено у 18,5% и 24,6% больных соответственно, что приводит к выявлению заболевания в 35,1% случаев на стадии диссеминации опухолевого процесса.

3. Наибольшей чувствительностью среди лабораторных маркёров подтверждения НЭО обладает хромогрин-А и составляет 54%. Уровень повышения маркёра достоверно не отличается у пациентов с различной степенью злокачественности ($p = 0,438$) и распространенности заболевания ($p = 0,216$). Чувствительность нейронспецифической енолазы не превышает 13%, уровень маркёра не позволяет судить о степени злокачественности ($p = 0,273$) с тенденцией к повышению при увеличении агрессивного потенциала опухолей. Повышение РЭА ≥ 2 раза выше референсного интервала является статистически значимым признаком, характерным для нейроэндокринных новообразований G-3 ($p < 0,001$). Чувствительность серотонина и 5-ГИУК в диагностике нейроэндокринных опухолей без карциноидного синдрома не превышает 12%, при его наличии – возрастает до 86,2% и 75% соответственно ($p < 0,001$). Повышение серотонина > 325 нг/мл и 5-ГИУК > 101 нг/мл достоверно свидетельствует о генерализации опухолевого процесса ($p < 0,001$).

4. Эндоскопические методы исследований (ФГДС, ФКС) обеспечивают выявление НЭО верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта в 98,9% случаев. Основным методом диагностики НЭО тонкой кишки является многофазная СКТ-энтерография, чувствительность которой в обнаружении опухоли составляет 20%, опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки, являющегося достоверным лучевым признаком данных опухолей – достигает 92,3%.

5. Применение панкреатического протокола СКТ позволяет визуализировать НЭО ПЖ в 81,3% случаев, а также дифференцировать новообразования G-1/G-2 и G-3, денситометрические характеристики которых в артериальную фазу сканирования достоверно различаются – составляют $112,1 \pm 40,2$ HU и $54 \pm 10,4$ HU соответственно ($p=0,025$).

6. В структуре нейроэндокринных новообразований преобладают опухоли G-1 и G-2 – составляют 88% наблюдений; опухоли G-3 выявляются в 4,6% случаев и локализуются преимущественно в поджелудочной железе; НЭК обнаруживаются в 7,4% случаев, как правило, определяются в ободочной кишке и желудке. Ошибки дооперационной гистологической верификации нейроэндокринной структуры опухолей желудочно-кишечного тракта наблюдаются в 23,3% случаев, поджелудочной железы – в 29,2%, при новообразованиях G-1, G-2, G-3 – в 22,8%, 28,1% и 50% соответственно. Иммуногистохимическое исследование – основной метод морфологической диагностики нейроэндокринных новообразований. Выявление экспрессии в опухолевых клетках хромогранина-А, синаптофизина, а также подсчет величины индекса пролиферации (Ki-67) подтверждает нейроэндокринный характер и оценивает степень злокачественного потенциала опухоли у всех пациентов.

7. Хирургическое лечение локализованных НЭО ЖКТ тракта в 62% достигается применением эндоскопической резекции слизистой либо диссекцией опухоли в подслизистом слое при размерах опухоли $\leq 2,0$ см, отсутствии инвазии мышечного слоя, низкой или умеренной (G-1, G-2) морфологической степени злокачественности. Комбинированное лечение в объеме эндоскопического удаления и биотерапии целесообразно у пациентов группы риска повторного возникновения опухолей желудка 1-го типа, у которых количество опухолей > 10 шт., хромогранин-А ≥ 550 , гастрин ≥ 500 пмоль/л ($p<0,05$). В случаях нейроэндокринных новообразований, не отвечающих представленным критериям, выполняются стандартного объема резекционные вмешательства. Осложнения после хирургического лечения возникают у 3,5% оперированных, среди которых III-IV класса по Clavien-Dindo – менее чем у 2,4%. Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость больных локализованными опухолями желудочно-кишечного тракта составляет 92,5%.

8. Выбор объема оперативного вмешательства у больных локализованными НЭО ПЖ определяется размером, локализацией и функциональной активностью опухоли. Предпочтительным вариантом хирургического лечения инсулином является энуклеация, которая осуществима в 75% случаев при опухолях $\leq 3,0$ см и отсутствии контакта с главным панкреатическим протоком, обеспечивающая хорошие онкологические результаты лечения. Пациентам с другими НЭО ПЖ необходимы резекционные вмешательства в связи с последующей диссеминации онкологического процесса у 40,6% оперированных ($p<0,001$). Хирургические осложнения после энуклеации и резекционных вмешательств развиваются в 59,5% и 58,3% случаев соответственно ($p=0,931$), однако осложнения III-IV класса по Clavien-Dindo достоверно чаще возникают после энуклеации – в 24,3% против 2,8% соответственно

($p=0,009$). Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость пациентов локализованными опухолями поджелудочной железы достигает 94,4%.

9. Резекционные вмешательства, отвечающие требованиям онкологической радикальности, у пациентов местнораспространенными НЭО пищеварительного тракта осуществимы в 97,2% случаев и характеризуются сопоставимым числом послеоперационных осложнений с локализованными формами опухолей, располагающихся в желудочно-кишечном тракте (3,5% против 8,8%, $p=0,120$) и поджелудочной железе (58,1% против 40%, $p=0,281$). Критерием, указывающим на повышенный риск диссеминации онкологического процесса, является размер опухоли $> 3,75$ см ($p=0,003$). Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость пациентов местнораспространенными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы статистически значимо не различается – составляет 66,8% и 77,8% соответственно ($p=0,485$).

10. Хирургическое лечение генерализованных форм заболевания в объеме циторедукции либо удаления первичного очага осуществимо у 48,2% больных с развитием послеоперационных осложнений у 22,7% и 18,2% оперированных соответственно ($p=0,684$), среди которых осложнения III-IV класса по Clavien-Dindo выявляются только у 4,5% и 9,1% ($p=0,522$). Комбинированный лечебный подход позволяет увеличить 5-летнюю опухоль-специфическую выживаемость более 64,6%, при проведении только лекарственного лечения продолжительность жизни не превышает 28,8% ($p<0,001$). У больных нерезектабельными метастазами в печени, резистентными к системной противоопухолевой лекарственной терапии либо характеризующихся стойким карциноидным синдромом, проведение повторных циклов химиоэмболизации печеночной артерии приводит к увеличению выживаемости до прогрессирования онкологического процесса на $11,2\pm 3,4$ мес., снижению уровня опухолевых маркеров на $36,3\pm 12,5\%$.

11. Разработанная персонализированная программа бальной оценки клинικο-морфологических признаков (возраст пациента, локализация и степень злокачественности опухоли, распространенность онкологического процесса, метод лечения) позволяет с точностью 85,4% прогнозировать 5-летний исход заболевания и обеспечивает выбор индивидуализированной лечебной тактики, учитывающей специфические особенности опухолевого процесса, что даёт возможность достоверно улучшить результаты лечения больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лабораторно-инструментальное обследование с целью исключения НЭО необходимо у пациентов с болевым синдромом в животе, не связанным с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта и синдромом "малых признаков", а также в случае выявления бессимптомных опухолей в поджелудочной железе либо метастатического поражения печени без клинических проявлений генерализованного онкологического процесса.

2. Наличие карциноидного синдрома свидетельствует о наиболее вероятной локализации НЭО в тонкой кишке, чем в других отделах пищеварительного тракта, а также необходимости проведения исчерпывающего инструментального обследования для исключения системного распространения опухолевого процесса.

3. Выявление НЭО тонкой кишки требует исключения синхронного рака молочной железы, а также проведения регулярного скрининга для своевременного выявления метакронного развития данного заболевания.

4. Программа лабораторного обследования больных НЭО должна включать определение уровня ХГ-А, NSE и РЭА. Исследование других опухолевых маркёров необходимо в случаях функционирующих опухолей: серотонина и 5-ГИУК у пациентов с карциноидным синдром, иммунореактивного инсулина и С-пептида – с синдромом эндогенного гиперинсулинизма при инсулиноме, гастрина – с синдромом Золлингера-Эллисона, характерного для гастриномы.

5. Всем пациентам с предполагаемой локализацией НЭО в тонкой кишке необходимо выполнить СКТ в режиме энтерографии, а также фиброколоноскопию с осмотром терминального отдела подвздошной кишки, которые обеспечивают выявление опухоли у 92,3% больных.

6. В случаях выявления клинико-лабораторных данных, указывающих на нейроэндокринный характер новообразования поджелудочной железы, требуется выполнить СКТ с применением панкреатического протокола сканирования, позволяющего на основании денситометрических характеристик опухоли в артериальную и венозную фазу СКТ подтвердить заболевание и определить степень злокачественности поражения. При недостаточной информативности СКТ следует предпринять эндо-УЗИ поджелудочной железы, которое обеспечивает выявление опухоли в 91% случаев.

7. Выполнение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE обосновано пациентам генерализованными НЭО, у которых другие методы лучевой диагностики не позволяют определить локализацию первичного очага, а также в случаях новообразований поджелудочной железы < 2,0 см с целью подтверждения нейроэндокринного строения и оценки злокачественного потенциала опухоли.

8. Больным НЭО тонкой кишки, характеризующихся обширным местным распространением на брыжейку с формированием опухолевого конгломерата, вовлекающего проксимальные отделы верхних брыжеечных сосудов, необходимо выполнение прямой верхней мезентерикографии. Результаты прямого ангиографического исследования позволяют уточнить особенности сосудистой анатомии брыжеечных сосудов и их ветвей, а также уровень и степень их вовлечения в опухоль, которые не определяются при СКТ-ангиографии, что дает возможность окончательно судить о резектабельности тонкой кишки у таких пациентов.

9. Всем больным для подтверждения нейроэндокринного характера опухолевого поражения требуется комплексная морфологическая диагностика. Гистологическое исследование позволяет в 70,3% случаев обоснованно предположить наличие НЭО, а также определить степень клеточной дифференцировки. Окончательную верификацию обеспечивает иммуногистохимический анализ с определением экспрессии в клетках опухоли синаптофизина, хромогранина-А и подсчетом индекса пролиферации (Ki-67). Пациентам с верифицированной НЭО без выявленного первичного очага необходимо провести расширенное иммуногистохимическое исследование с тканеспецифическими маркерами (TTF-1, CDX2, PAX8 и Islet-1), экспрессия которых позволяет обоснованно судить об органной принадлежности опухоли.

10. В лечении локализованных НЭО желудочно-кишечного тракта необходимо максимально использовать современные возможности методов оперативной

эндоскопии, особенно у больных опухолями желудка 1-го типа, которые характеризуются низким злокачественным потенциалом и крайне редким регионарным и системным распространением опухолевого процесса. После эндоскопического удаления опухолей желудка 1-го типа у пациентов группы риска их повторного возникновения (количество опухолей > 10 шт., хромогранин-А ≥ 550 , гастрин ≥ 500 пмоль/л) необходимо проведение биотерапии аналогами соматостатина, что позволяет сократить вероятность рецидива опухолей в 2 раза (с 33,3% до 16,7%).

11. Мобилизацию тонкой кишки при местнораспространенных НЭО с инвазией магистральных сосудов следует начинать с выделения верхней брыжеечной артерии и вены у основания мезоколон, последующей диссекцией и лигированием сосудов на расстоянии 0,5-1,0 см проксимальнее определяемого при ревизии верхнего края опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки. Разработанный оперативный прием позволяет выполнить резекцию с сохранением достаточной длины тонкой кишки в пределах сформировавшихся зон демаркации без ущерба для онкологической радикальности оперативного вмешательства.

12. Пациенты локализованными НЭО $> 3,0$ см с индексом пролиферации Ki-67 $> 6\%$, а также местнораспространенными новообразованиями $> 3,75$ см после радикального хирургического лечения подлежат регулярному клинико-лабораторному и инструментальному обследованию в связи с повышенным риском прогрессирования онкологического процесса.

13. Циторедукцию необходимо рассматривать в качестве приоритетной лечебной тактики у больных генерализованными НЭО, позволяющей достоверно увеличить продолжительность жизни больных по сравнению с другими методами лечения. В случаях невозможности её осуществления у больных НЭО желудочно-кишечного тракта, а также дистальных отделов поджелудочной железы следует предпринять удаление первичного очага, что позволит исключить развитие угрожающих жизни местных осложнений опухолевого процесса.

14. Пациентам генерализованными НЭО низкой (G-1) и умеренной (G-2) степени злокачественности системное лечение следует начинать с биотерапии, предпочтительно аналогами соматостатина. В случае прогрессирования онкологического процесса в качестве 2-й линии лечения у данных пациентов необходимо рассматривать таргентную либо химиотерапию. При НЭК в 1-й линии лечения показано проведение химиотерапии в связи с высокой митотической активностью клеток опухоли и быстрым прогрессированием онкологического процесса.

15. В случаях недостаточной эффективности системной терапии в контроле опухолевого роста либо гиперсекреторных эндокринных синдромов у пациентов с метастатическим поражением печени, применение локорегионарных методов лечения (ХЭПА, РЧА) метастатических очагов позволяет увеличить продолжительность времени до прогрессирования опухолевого процесса и улучшить качество жизни больных функционирующими опухолями.

16. Программу лечения больных НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы следует планировать с учетом разработанной математической модели оценки исхода заболевания, учитывающей наиболее значимые клинико-морфологические особенности опухолевого процесса, что обеспечит персонализированный подход к лечению каждого пациента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные технологии в обследовании и хирургическом лечении при нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы // Очерки клинической эндокринологии: под ред. Караченцева А.В., Кравчун Н.А., Ильиной И.М.; Харьков – 2011. – С. 251-257.
2. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и лечение инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2011. – Т 6, № 2. – С. 242 – 243.
3. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Лысанюк М.В. Карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта: результаты обследования и хирургического лечения // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2011. – Т 6, № 2. – С. 282.
4. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Лысанюк М.В. Современные аспекты хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2011. – Т 6, № 2. – С. 283.
5. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Материалы IXX Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии». – Харьков, 2011. – С. 262-265.
6. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения нейроэндокринных опухолей брюшинного пространства // Материалы XX Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии». – Казань, 2012. – С. 164-166.
7. Ромащенко П.Н., Прядко А.С., Лысанюк М.В. Адекватность хирургического подхода при инсулиноме поджелудочной железы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т 172, № 2. – С. 60 – 62.
8. Прядко А.С., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Дифференциальная диагностика и обоснование варианта хирургического лечения нефункционирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т 172, №2 – С. 63 – 64.
9. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Оптимизация алгоритма диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Материалы XX международного конгресса ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Донецк, 2013. – С. 241.
10. Филин А.В., Майстренко Н.А., ... Лысанюк М.В. и соавт. Результаты обследования и хирургического лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – № 1. – С. 423 – 424.
11. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные возможности диагностики и обоснование вариантов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 2 (46). – С. 316.
12. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., ... М.В. Лысанюк и соавт. Организация лечебно-диагностической помощи больным нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 2 (46). – С. 318.
13. Майстренко Н.А., Филин А.В., ... М.В. Лысанюк и соавт. Возможности диагностики и лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного

тракта // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 2 (46). – С. 318-319.

14. Майстренко Н.А., Прядко А.С., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Трудности диагностики и выбора варианта хирургического лечения нефункционирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы // Материалы XXII (XXIV) Российского симпозиума с международным участием «Эндокринная хирургия 2003–2014». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 156.

15. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы по поводу нейроэндокринной опухоли // Материалы XXII (XXIV) Российского симпозиума с международным участием «Эндокринная хирургия 2003–2014». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 161.

16. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: проблемы и пути решения // Доктор Ру. – 2014. – № 12 (100). – С. 62-68.

17. 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. – Т. 174, №1. – С. 26-33.

18. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, №1. – С. 13-20.

19. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Органический гиперинсулинизм: дифференциальная диагностика и обоснование тактики лечения / // Материалы XXII Международного Конгресса ассоциации гепатопанкреато-билиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – Ташкент, 2015. – С. 212-213.

20. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и обоснование тактики лечения больных органическим гиперинсулинизмом // Материалы XXV Российский симпозиум с участием терапевтов-эндокринологов «Современные аспекты хирургической эндокринологии». – Самара, 2015. – С. 402-405.

21. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Возможности современных методов диагностики в обосновании выбора вариантов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны». – Санкт-Петербург, 2015. – С. 58-59.

22. Майстренко Н.А., Роман Л.Д., ... Лысанюк М.В. и соавт. Возможности хирургического лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2016. – № 1. – С. 598-599.

23. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Проблемные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 272-275.

24. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Возможности диагностики и хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Материалы XXVI Российского симпозиума

«Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Калининские чтения). – Ижевск, 2016. – С. 143-148.

25. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Лысанюк М.В. Прогнозирование исходов лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17, № 1. – С 54-66.

26. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Лысанюк М.В. Концепция хирургического лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – №1. – 2017. – С. 67-68.

27. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Обоснование тактики лечения больных гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями // Материалы XXVII Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Калининские чтения). – Судак, 2017. – С. 73-76.

28. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Прогнозирование исходов лечения нейроэндокринных опухолей с учетом клинко-морфологических критериев // III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». – Москва, 2017. – С. 24-25.

29. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Орлова Р.В., Лысанюк М.В. Обоснование тактики лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей с метастатическим поражением печени // Материалы XXIV Международный конгресс ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – Санкт-Петербург, 2017. – С. 46-47.

30. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Лысанюк М.В. Возможности лечения больных генерализованными нейроэндокринными опухолями // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 16-25

31. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Лысанюк М.В. Обоснование лечебно-диагностической тактики у больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4 – С. 28-37.

32. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Трудности диагностики и выбора тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4. – С. 76-80.

33. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Орлова Р.В. Выбор тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 84-97.

34. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Обоснование лечебно-диагностической тактики у больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – №1. – 2018. – С. 235.

35. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные возможности и проблемные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход: особенности междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 82.

36. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Орлова Р.В., Иванова А.К. Нейроэндокринные опухоли: проблемы и пути совершенствования лечебно-диагностической тактики //

Материалы V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2019». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 182-183.

37. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Лысанюк М.В. Анализ исходов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 1 (65). – С. 109-112.

38. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Иванова А.К. Результаты диагностики и лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 123-132.

39. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Особенности диагностики и хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // Таврический медико-биологический вестник – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 100-109.

40. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., ... М.В. Лысанюк и соавт. Мультимодальный подход к диагностике и лечению больных гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 3. – С. 124-125.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ И ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Способ диагностики нейроэндокринных опухолей без установленной локализации первичного очага: удостоверение на рационализаторское предложение № 15108/1 от 08.09.2020г. МО РФ ВМедА.
2. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Способ диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта: удостоверение на рационализаторское предложение № 15109/1 от 08.09.2020г. МО РФ ВМедА.
3. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Способ диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: удостоверение на рационализаторское предложение № 15110/1 от 08.09.2020г. МО РФ ВМедА.
4. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Способ определения лечебной тактики у больных генерализованными нейроэндокринными опухолями пищеварительного тракта: удостоверение на рационализаторское предложение № 15111/1 от 08.09.2020г. МО РФ ВМедА.
5. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Способ определения лечебной тактики у больных неметастатическими нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: удостоверение на рационализаторское предложение № 15112/1 от 08.09.2020г. МО РФ ВМедА.
6. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Способ определения лечебной тактики у больных неметастатическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы: удостоверение на рационализаторское предложение № 15113/1 от 08.09.2020г. МО РФ ВМедА.
7. Лысанюк М.В., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Способ прогнозирования исхода заболевания у больных нейроэндокринными опухолями: удостоверение на рационализаторское предложение № 15114/1 от 08.09.2020г. МО РФ ВМедА.
8. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Лысанюк М.В. Способ резекции тонкой кишки при местнораспространенных нейроэндокринных опухолях с инвазией верхних брыжеечных сосудов: приоритетная справка на изобретение № 2019135784 от 06.11.2019г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НЭО	– нейроэндокринная опухоль
НЭК	– нейроэндокринная карцинома
ПАК	– протоковая аденокарцинома
ГЭП НЭО	– гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли
НЭО БПО	– нейроэндокринные опухоли без первичного очага
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ПЖ	– поджелудочная железа
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ХГ-А	– хромогранин-А
NSE	– нейронспецифическая енолаза
5-ГИУК	– 5-гидроксииндолуксусная кислота
РЭА	– раковый эмбриональный антиген
СА 19-9	– углеводный антиген 19-9
УЗИ	– ультразвуковое исследование
СКТ	– спиральная компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ФГДС	– фиброгастродуоденоскопия
ФКС	– фиброколоноскопия
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
КС	– карциноидный синдром
БТ	– биотерапия
ТТ	– таргентная терапия
ХТ	– химиотерапия
РЧА	– радиочастотная абляция
ХЭПА	– химиоэмболизация печёночной артерии
ПРРТ	– пептидорецепторная радионуклидная терапия
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВДП	– выживаемость до прогрессирования