

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**АНДРОСОВА**

**Александра Валерьевна**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ  
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Научная специальность: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Орлова Рашида Вахидовна

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
Глава 1 КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ	
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО	
ТРАКТА (обзор литературы) .....	
	15
1.1 Клинико-демографические особенности нейроэндокринных	
опухолей желудочно-кишечного тракта.....	
	15
1.1.1 Заболеваемость.....	
	15
1.1.2 Принципы лечения.....	
	18
1.1.3 Возраст пациента как возможный предиктивный маркер.....	
	19
1.1.4 Локализация первичного очага и раса пациента	
с нейроэндокринными опухолями	
желудочно-кишечного тракта .....	
	20
1.1.5 Метаболический синдром и нейроэндокринные опухоли	
желудочно-кишечного тракта .....	
	21
1.1.6 Прогностическая роль дефицита витамина Д3 у пациентов	
с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного	
тракта .....	
	26
1.2 Роль показателей системного воспаления в прогнозе	
нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта .....	
	27
1.3 Морфологические особенности нейроэндокринных опухолей	
желудочно-кишечного тракта.....	
	33
1.3.1 Иммуногистохимические характеристики	
нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта....	
	33
1.3.2 Молекулярно-генетические характеристики	
нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта	
и их влияние на прогноз.....	
	38

1.4 Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.....	44
1.4.1 Хромогранин А .....	44
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	46
2.1 Общая характеристика больных .....	46
2.2 Методы исследования .....	49
2.2.1 Методы морфологического исследования .....	50
2.2.2 Иммуногистохимическое исследование образца опухолевой ткани с целью определения уровня пролиферации.....	52
2.2.3 Секвенирование нового поколения (NGS) образца опухолевой ткани.....	53
2.3 Методы лечения больных .....	54
Глава 3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ СОГЛАСНО РЕГИСТРУ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» .....	57
3.1 Общая характеристика больных .....	57
3.2 Характеристика проведенного лечения.....	62
Глава 4 ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА .....	73
4.1 Общая характеристика больных .....	73
4.2 Оценка факторов системного воспаления.....	75
4.3 Результаты исследования.....	78
4.3.1 Результаты оценки диагностической значимости пролиферативной активности опухоли и факторов системного воспаления пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.....	78

4.3.2 Анализ прогностической значимости относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации на время без прогрессирования больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта .....	84
4.3.3 Анализ прогностической значимости относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации на время без прогрессирования больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта .....	85
4.3.4 Отдаленные результаты лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.....	89
4.3.5 Влияние пролиферативной активности опухоли и факторов системного воспаления на время без прогрессирования больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (результаты однофакторного анализа) .....	89
4.3.6 Влияние относительных индексов, характеризующих эндогенное воспаление, на показатели выживаемости больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (результаты однофакторного анализа) .....	97
4.3.7 Отдаленные результаты лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта в зависимости от факторов системного воспаления (результаты многофакторного анализа) .....	101

Глава 5 ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА .....	105
5.1 Общая характеристика больных (группа контроля) .....	106
5.2 Оценка факторов метаболического синдрома .....	108

Глава 6 ГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ .....	127
6.1 Общая характеристика больных .....	127
6.2 Методы морфологического исследования .....	130
6.2.1 Иммуногистохимическое исследование образца опухолевой ткани с целью определения уровня пролиферации.....	132
6.2.2 Молекулярно-генетическое тестирование опухолевого материала методом секвенирования нового поколения (NGS) ..	133
6.3 Результаты .....	134
Глава 7 РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ.....	140
7.1 Разработка алгоритма выбора оптимальной тактики первичного лечения для больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.....	140
7.1.2 Общая характеристика клинико-лабораторных и морфологических факторов прогноза течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта .....	142
7.2 Результаты оценки диагностической значимости факторов неблагоприятного прогноза у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта .....	143
7.3 Анализ влияния факторов неблагоприятного прогноза на время без прогрессирования больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.....	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	148
ВЫВОДЫ.....	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В мировой статистике отмечается стремительный рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями за последние 40 лет (Kojima M. et al., 2016). По данным SEER-реестра (Dasari A. et al., 2017), в США частота встречаемости нейроэндокринных неоплазий увеличилась в 6,4 раз в период с 1973 по 2012 годы.

В Российской Федерации заболеваемость нейроэндокринными опухолями также возрастает, так в 2001 году заболеваемость составляла 0,03 случая на 100 тысяч населения, а в 2019 году увеличилась до 5,19 случаев на 100 тысяч населения (Ястребова Е.С. с соавт., 2021).

В связи с тем, что, алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта определяется только локализацией неоплазии и ориентирован на классификацию, поиск дополнительных прогностических маркеров является актуальной задачей.

Нами была проведена серия исследований, в которых оценивались различные факторы и их возможная прогностическая ценность в структуре нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

На начальном этапе проанализированы клиничко-морфологические особенности 298 пациентов нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. На следующем этапе было проведено исследование влияния показателей периферической крови, факторов системного воспаления и индекса пролиферации (Ki-67) на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Также были оценены прогностическая значимость сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы до начала лечения, индекса массы тела и карциноидного синдрома.

Расширение знаний о молекулярно-генетической природе нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта является крайне важной задачей, решение которой позволит усовершенствовать существующие алгоритмы диагностики и лечения данной нозологии. В связи с этим на следующем этапе было проведено геномное секвенирование нового поколения у 40 пациентов с целью определения частоты патогенных соматических мутаций. На завершающем этапе проведена оценка влияния факторов неблагоприятного прогноза на время без прогрессирования больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и разработана шкала для оценки факторов неблагоприятного прогноза.

### **Степень разработанности темы исследования**

Учитывая крайнюю специфичность такой нозологии как нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта имеется не такое большое количество работ, посвященных этой теме. Однако, в последнее десятилетие количество работ возрастает. Конечно, такое увеличение интереса к нейроэндокринным опухолям связана с ростом заболеваемости, который в свою очередь связан с более широким внедрением иммуногистохимического исследования опухолевого материала в диагностический алгоритм.

С.Б. Поликарповой в 2010 году была защищена диссертация на тему: «Нейроэндокринные опухоли органов брюшной полости и забрюшинного пространства (клиника, диагностика, лечение, прогноз)», в которой впервые был проведен ретроспективный анализ на большой выборке пациентов НЭО органов брюшной полости и забрюшинного пространства, разработана и обоснована тактика лечения пациентов при некоторых локализациях нейроэндокринных опухолей. Однако, в данной работе отсутствовал анализ такого доступного фактора как факторы системного воспаления. Также в данной работе не было оценено влияние параметров метаболического синдрома на нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта.

Диссертация И.Г. Гафтона (2014) «Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта», в котором автором проанализированы уровни экспрессии генов *BRCA1*, *c-kit*, *EGFR*, *ALK*-транслокации и изучено их влияние на прогноз. Была установлена ассоциативная связь между снижением степени экспрессии *BRCA1* и неблагоприятным прогнозом. Данная работа посвящена молекулярно-генетическим аспектам в структуре нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Учитывая, что в нашем исследовании мы также затрагиваем данный вопрос, можно сказать, что увеличение количества информации в данном направлении возможно позволит выявить факторы неблагоприятного течения заболевания, а также сделает лечение более персонализированным.

Диссертационное исследование М.В. Лысанюк (2020) «Оптимизация диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы» была посвящена персонализации лечения пациентов, посредством создания шкалы (в баллах оценивались возраст пациента, локализация и степень злокачественности опухоли, распространенность онкологического процесса, метод лечения). Однако, в данной работе также не учитывались факторы системного воспаления и параметры метаболического синдрома пациента.

В 2022 году опубликовано диссертационное исследование А.З. Исянгуловой «Морфологические и молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей». В данной работе проводилось секвенирование нового поколения в тканевых образцах нейроэндокринных опухолей у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.

Диссертационное исследование М.Ю. Мещеряковой (2022) «Клинико-генетические и эпигенетические особенности нейроэндокринных новообразований толстой кишки», в котором выполнено изучение молекулярно-генетического и эпигенетического статуса образцов нейроэндокринных опухолей толстой кишки различной степени дифференцировки, разработан «Способ прогнозирования клинического течения



нейроэндокринных новообразований толстой кишки, заключающийся в определении вероятности благоприятного и неблагоприятного исходов заболевания на основании показателей метилирования генов RASSF1A, MGMT, DAPK, RUNX3, P16, APC1, MLH1, AHR-репрессора и ретротранспозона LINE1, создана прогностическая модель неблагоприятного клинического течения нейроэндокринных новообразований толстой кишки. Однако, в данной работе проанализированы только нейроэндокринные опухоли толстой кишки, что в структуре нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта составляет 5-7% от всех нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Особый вклад в изучение нейроэндокринных опухолей внесла диссертационная работа В.С. Трифанова «Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Клинические возможности и перспективы» (2022). Однако, данная работа также ограничена только одной локализацией – нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

Все вышеперечисленные работы привнесли большой вклад в развитие нейроэндокринных неоплазий. Однако, по-прежнему, факторы, определяющие прогноз и алгоритм лечения базируются на классификации нейроэндокринных опухолей и локализации первичного очага. В связи с этим работы, направленные по поиск дополнительных прогностических маркеров, являются крайне актуальными в настоящее время.

### **Цель исследования**

Определение факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта для повышения эффективности лечения онкологических пациентов

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние показателей периферической крови, факторов системного воспаления, уровня Ki-67 в качестве прогностических факторов при НЭО ЖКТ.
2. Оценить влияния наличия сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы на инициальном этапе и индекса массы тела в качестве прогностических факторов при НЭО ЖКТ.
3. Оценить частоту встречаемости патогенных соматический мутаций и гетерогенность неоплазий в структуре НЭО ЖКТ.
4. Разработать шкалу для оценки факторов неблагоприятного прогноза НЭО ЖКТ.

### **Практическая значимость исследования**

Полученные нами результаты позволят выявить дополнительные прогностические маркеры для оптимального планирования лечения пациентов с НЭО ЖКТ.

### **Материал и методы исследования**

Планируется провести открытое ретроспективное исследование – анализ 298 историй болезни пациентов с диагнозом НЭО ЖКТ, которые собраны на базе СПб ГБУЗ ГКОД с 2015 года (регистр НЭО).

#### **Этапы исследования:**

1. Ретроспективное изучение клинико-морфологических особенностей группы с болезни у пациентов с НЭО ЖКТ (планируется исследовать следующие факторы – пол, возраст, первичная локализация опухоли, локализация метастазов, карциноидного синдрома, проведенное лечение).

2. По историям болезни рассчитать показатели безрецидивной выживаемости и общей выживаемости у пациентов с НЭО ЖКТ.

3. Ретроспективное исследование факторов системного воспаления позволит подтвердить или опровергнуть их влиянию на прогноз при НЭО ЖКТ.

4. Определить частоту встречаемости патогенных соматических мутаций в структуре нейроэндокринных опухолей ЖКТ с помощью секвенирования нового поколения (планируется провести секвенирование нового поколения 40 образцов опухолевой ткани больных с НЭО ЖКТ).

5. Ретроспективное исследование отсутствия или наличия сахарного диабета, уровня глюкозы крови на инициальном этапе и ИМТ больных НЭО ЖКТ позволит подтвердить или опровергнуть их влиянию на прогноз при НЭО ЖКТ.

6. По результатам проведенного анализа выявить факторы неблагоприятного прогноза

7. Учитывая выявленные факторы неблагоприятного прогноза, планируется создать шкалу неблагоприятного прогноза для пациентов с НЭО ЖКТ.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе:

- впервые в Российской Федерации проведено исследование влияния показателей периферической крови и факторов системного воспаления у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта;
- впервые были оценены прогностическая значимость сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы до начала лечения и индекса массы тела;
- впервые было проведено геномное секвенирование нового поколения у 40 пациентов с целью определения частоты патогенных соматических мутаций;

- впервые создана прогностическая шкала неблагоприятного клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

### **Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения**

Результаты исследования внедрены в практику работы отделений противоопухолевой лекарственной терапии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Фундаментальные теоретические положения внедрены в учебный процесс преподавания на кафедре онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

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

Диссертационная работа была выполнена в дизайне сравнительного исследования с использованием общеклинических, анамнестических, лабораторных и статистических методов исследования.

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

1. Независимыми неблагоприятными факторами, увеличивающими риск прогрессирования заболевания, явились: исходный уровень относительного числа нейтрофилов  $>58,30\%$  ( $p=0,0336$ , ОР 1,05: 95% ДИ 1,01-1,09), исходный уровень относительного числа лимфоцитов  $\leq 30\%$  ( $p=0,0443$ , ОР 1,03: 95% ДИ 1,01-1,06) и НЛИ  $>1,85$  ( $p=0,0228$ ; ОР 1,17: 95% ДИ 1,02-1,34).

2. При наличии СД 2 типа и одной и той же локализации опухоли повышение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л повышает риск смерти в 3 раза (95% ДИ 1,6-5,7,  $p<0,01$ ). При наличии СД 2 типа и фиксированном уровне глюкозы в крови локализация опухоли без первично выявленного очага повышает риски смерти в 608,7 раза (95% ДИ 8,96-41370,8,  $p<0,01$ ) по сравнению с локализацией в желудке.

3. В 9 образцах из 40 (22,5%) были выявлены патогенные мутации: PTEN (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1), PIK3CA (2,5%/1), RB1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 2), CHEK2 (2,5%/1) (в сочетании с POLE), MLH1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1). Наиболее частыми были мутации BRCA 1 (3/7,5%) и BRCA 2 (3/7,5%).

4. По результату многофакторного анализа удалось выявить факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ – Ki-67>5%, относительное число нейтрофилов >58,30%, относительное число лимфоцитов  $\leq$ 30%, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс >1,85. Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 2 и более факторов неблагоприятного прогноза на момент первичной оценки негативно влияло на ВБП больных. Наличие у больного >2 факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67%:  $p=0,0013$ ; OR=1,67, 95% ДИ 1,05-1,78.

### **Степень достоверности результатов работы и их апробация**

Автором проведен анализ иностранных и отечественных источников литературы, посвященных изучению особенностей нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Автор разработал дизайн исследования. Работа с анализом полученных результатов исследования, их интерпретация, а также выполнение статистической обработки данных осуществлены автором лично.

Апробация результатов работы проводилась в рамках конференций «Три кита клинической онкологии», 2022 и 2023 год (выступление с докладом по результатам проведенного исследования), в рамках конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина – 2023» (выступление с докладом по результатам проведенного исследования).

Основные положения диссертации и результаты работы доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Нейроэндокринные опухоли: вопросы лечения» (г. Ростов-на-Дону, 6 декабря 2021 г.); на конференции «Три кита клинической онкологии» (г. Санкт-Петербург, 2022 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы: 4 печатные работы, из них 4 в журнале, рекомендованном ВАК Министерства образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 10 тезисов в рамках как ведущих российских конференций с международным участием, так и в рамках европейских и американских конференций.

Результаты проведенной работы приняты в качестве публикаций в виде постеров в рамках конференций ASCO GI – 2023 (1 постер), ENETS – 2022, 2023 (5 постеров), RUSSCO 2022 (1 постер).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 12 отечественных и 99 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 39 рисунками.

## Глава 1

# КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (обзор литературы)

## 1.1 Клинико-демографические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

### *1.1.1 Заболеваемость*

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой крайне гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки и обладающих биологически активными свойствами.

В РФ вплоть до настоящего времени нет статистических данных по заболеваемости нейроэндокринными опухолями. По данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) в США заболеваемость НЭО на 1 января 2004 года составила 5,25 случаев на 100 000 населения. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. Таким образом, с учетом численности населения США, в нашей стране ежегодно должно регистрироваться 7 350 больных нейроэндокринными опухолями (население России 140 000 000 человек на 2012 г.). Наиболее частая локализация (66%) – желудочно-кишечный тракт, преобладающее место расположения слепая кишка (17,1%), прямая кишка (16,3%). Около 30% НЭО встречаются в бронхопульмональной системе. НЭО часто диагностируются на распространенной стадии. Так, по данным SEER, 50% больных на момент установления диагноза уже имеют локорегиональные или отдаленные метастазы [63] Также стоит отметить, что нейроэндокринные опухоли

занимают от 2 до 8-10% от всех злокачественных новообразований поджелудочной железы, с ежегодной заболеваемостью 0,32-2,23 случая на 100 тыс. населения [7, 90].

В настоящее время существуют несколько классификаций НЭО. Классификация по эмбриогенезу [111]: из передней кишки (FOREGUT) – бронхи, желудок, поджелудочная железа (ПЖ), двенадцатиперстная кишка; из средней кишки (MIDGUT) – тонкая кишка, слепая кишка, червеобразный отросток; из задней кишки (HINDGUT) – ободочная кишка, прямая кишка. Классификация ВОЗ нейроэндокринных опухолей [65] основана на критериях классификации ВОЗ опухолей пищеварительной системы, опубликованной в 2019 году. Высокодифференцированные НЭО ЖКТ имеют три степени злокачественности (G1, G2, G3). Группа G3, которая была впервые выделена для панкреатических НЭО в классификации ВОЗ эндокринных органов в 2017 году, объединяет высокодифференцированные НЭО высокой степени злокачественности с повышенной пролиферативной активностью. НЭР ЖКТ и ПЖ относятся к низкодифференцированным и в свою очередь подразделяются на мелкоклеточный крупноклеточный нейроэндокринный рак. Также, выделяется группа смешанных неоплазий – MINEN.

По функциональной активности выделяют функционирующие и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. Биологически активные НЭО ЖКТ клинически чаще всего проявляются карциноидным синдромом, представляющим собой сочетание симптомов диареи, эмоциональной лабильности, бронхоспазмов, приливов и др. Однако, в чистом виде карциноидный синдром встречается примерно у 10% пациентов. Другие НЭО ЖКТ представляют собой довольно разнородную группу заболеваний, протекающую с изменчивыми и часто слабо различимыми симптомами. Подобная мимикрия симптомов крайне затрудняет раннюю диагностику опухоли и, соответственно, получение необходимого лечения. Интересно отметить, что рассчитанное время до установления диагноза составляет 5-7 лет [78].



НЭО часто продуцируют сразу несколько гормонально активных веществ. В связи с этим диагноз базируется не только на наличии характерного гиперфункционального синдрома, но и на выявлении доминирующей популяции эндокринных клеток, составляющей более 50% клеток опухоли. В соответствии с этим НЭО верифицируют как инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, соматостатиномы, випомы, кальцитониномы, карциноиды (серотонинпродуцирующие) и др. [1].

Нефункционирующие НЭО длительно протекают бессимптомно и могут достигать больших размеров, а на момент первичной диагностики в 32-73% случаев больные НЭО ПЖ имеют метастатическое поражение печени [4, 7].

Для диагностики НЭО используются широкий спектр лабораторно-инструментальной диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ (с  $In^{111}$ -октреотатом, основанное на экспрессии соматостатиновых рецепторов, в основном 2 типа [57], ПЭТ КТ с  $Ga^{68}$ -DOTA-октреотидом, а для НЭО Gr3 – ПЭТ КТ с 18 ФДГ)). При диагностике НЭО недостаточно проведение гистологического исследования опухолевого материала, особое значение имеет иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина А). Также имеется ряд специфических для диагностики НЭО биохимических маркеров метаболизма биологически активных веществ: например, определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче, уровня серотонина в крови, уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови, уровня гастрина в крови и др. Также в некоторых ситуациях требуется проведение генетического исследования на наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии (MEN-1, MEN-2A, MEN-2B, синдром Гиппеля–Линдау, синдром Карни).

### ***1.1.2 Принципы лечения***

Основным методом лечения НЭО является хирургический (как с радикальной, так и с циторедуктивной целью).

К сожалению, из-за позднего выявления опухоли этот метод часто оказывается неактуальным, так как заболевание диагностируется в метастатической стадии.

Выбор тактики системного лечения зависит от степени дифференцирования опухоли. Так, пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО (G1, G2) с положительным статусом рецепторов соматостатина 2А и/или 5 типов показано назначение аналогов соматостатина [67, 68, 96]. При неоперабельных высокодифференцированных НЭО (G1, G2) при отсутствии рецепторов соматостатина рекомендовано применение интерферона альфа-2b в качестве первой линии [47, 62, 87]. Пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы (G1, G2) во второй линии после лечения аналогами соматостатина или в первой линии терапии при отсутствии рецепторов к соматостатину рекомендуется назначение таргетной терапии: сунитиниба (только при НЭО поджелудочной железы) совместно с аналогами соматостатина [36, 38, 94]. Также во второй линии используется назначение эверолимуса совместно с аналогами соматостатина при всех локализациях НЭО (G1, Ki-67 $\leq$ 2%) [9, 37, 88, 91].

Важно отметить, что при наличии клинической либо биохимической картины (субклинический синдром) гиперсекреции метаболически активных веществ применение аналогов соматостатина показано для всех НЭО независимо от степени злокачественности секретирующей опухоли. В данном случае аналоги соматостатина используются для контроля симптомов и могут применяться совместно с другими видами системной терапии.

В качестве первой линии лечения у пациентов с неоперабельными низкодифференцированными НЭО G3 используются следующие режимы химиотерапии: EP, EC, XELOX, ТемCap, FOLFIRI, GEMOX, FOLFOX, Темозоломид, Капецитабин [9], а в качестве второй линии лечения возможно использование таких препаратов как Эверолимус и Сунитиниб. Для контроля карциноидного синдрома рекомендуется назначать аналоги соматостатина (Октреотид-депо, Ланреотид).

В последние годы были предприняты международные усилия по улучшению понимания факторов, которые влияют на прогноз НЭО ЖКТ. Очень важно правильно классифицировать опухоли для того, чтобы индивидуализировать подход к лечению. Для формирования факторов прогноза для НЭО необходим всесторонний анализ имеющихся в настоящий момент вводных данных [5].

### ***1.1.3 Возраст пациента как возможный предиктивный маркер***

При оценке основных факторов возможного прогноза НЭО ЖКТ стоит обратить внимание на связь с возрастными характеристиками пациентов. Тут имеются определенные противоречия, с которыми мы сталкиваемся, анализируя американское ретроспективное исследование Национальной базы данных [76]. Данные мировой литературы в большинстве случаев свидетельствуют о более агрессивном течении онкологических заболеваний у «молодых взрослых». Однако, в источнике [76] проанализированы 31 983 пациента с диагнозом НЭО ЖКТ, и только 5% пациентов были моложе 35 лет. Было обнаружено, что у молодых пациентов по большей части встречаются локализованные формы НЭО ЖКТ с высокой степенью дифференцировки. При многофакторном анализе молодой возраст был связан с более низким риском смертности.

Анализ мировой литературы, который посвящен связи возрастных характеристик пациентов и прогноза НЭО ЖКТ, позволяет сделать вывод, что имеется крайне мало исследований, посвященных данной теме. Возрастной фактор заслуживает дальнейших исследований.

#### ***1.1.4 Локализация первичного очага и раса пациента с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта***

В американском исследовании «Спустя сто лет после «карциноида» [63]: эпидемиология и прогностические факторы нейроэндокринных опухолей в 35 825 случаях в США» были сделаны выводы, что локализация первичной опухоли зависела от расы пациента: легкие – наиболее часто встречается у европейских пациентов, а прямая кишка – у жителей азиатских/тихоокеанских островов, американских индейцев/коренных жителей Аляски и афроамериканцев. Кроме того, продолжительность выживаемости варьировалась в зависимости от гистологического типа. В многофакторном анализе пациентов стадия заболевания, место первичной опухоли, гистологический класс, пол, раса, возраст и год постановки диагноза были предикторами исхода ( $p < 0,001$ ).

Значимый фактор, влияющий на неблагоприятный прогноз НЭО ЖКТ – это локализация первичной опухоли. По данным SEER базы легкие/bronхи являются наиболее частой локализацией НЭО и составляют 30,6%, далее, по частоте поражения следуют тонкий кишечник (22,2%), прямая кишка (16,2%), толстая кишка (13,4%), поджелудочная железа (10,8%) и желудок (6,8%). Общая выживаемость в течение 1, 3, 5 и 10 лет для пациентов с НЭО составила 72,8%, 52,7%, 39,4% и 18,1% соответственно. Наилучший прогноз имели пациенты с НЭО прямой кишки и тонкой кишки (ОР 1,660, 95% ДИ, 1,579, 1,744), легких и бронхов (ОР, 1,786, 95% ДИ, 1,703, 1,874), желудка (HR, 1,865,

95% ДИ, 1,755, 1,982) и толстой кишки (ОР, 1,896, 95% ДИ, 1,799, 1,999). Пациенты с НЭО поджелудочной железы имели самый высокий риск смерти (ОР 2,034, 95% ДИ 1,925, 2,148) [79].

### ***1.1.5 Метаболический синдром и нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта***

Высокоактуальным вопросом в настоящий момент является изучение таких факторов как образ жизни пациента, пищевые привычки пациента и метаболический синдром [16, 20, 31, 35, 55, 56, 86, 98, 99, 102].

Итальянскими авторами в марте 2021 года были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась возможная связь метаболического синдрома и возникновения нейроэндокринных опухолей ЖКТ [19]. Ожирение, главным образом висцеральное ожирение, и метаболический синдром являются основными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Данные, анализирующие ассоциацию ожирения и метаболического синдрома с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями, отсутствуют. Индекс жировой дистрофии печени (FLI) является неинвазивным инструментом для выявления лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Индекс висцерального ожирения (VAI) был предложен в качестве гендерно-специфического показателя жировой дисфункции. Оба индекса были предложены в качестве ранних предикторов метаболического синдрома. Целью данного исследования было изучение ассоциации FLI VAI как ранних предикторов метаболического синдрома с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями. В исследование были включены 109 пациентов с гистологически подтвержденной G1/G2 НЭО ЖКТ (53 М;  $57,06 \pm 15,96$  года), а также 109 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу

и индексу массы тела. 44 пациента НЭО ЖКТ были G2, из которых 21 был с прогрессирующим заболеванием, а 27 пациентов имели метастазы. Пациенты с НЭО ЖКТ имели более высокое значение VAI ( $p < 0,001$ ) и FLI ( $p = 0,049$ ) и более высокое наличие метаболического синдрома ( $p$ ). Значения VAI и FLI и наличие метаболического синдрома были выше у пациентов G2, чем у пациентов G1 ( $p < 0,001$ ), у пациентов с прогрессирующим заболеванием, и при метастатическом против пациентов без отдаленных метастазов ( $p$ ). Кроме того, более высокие значения VAI и FLI и более выраженный метаболический синдром достоверно коррелировали с худшими клиническими проявлениями НЭО ЖКТ. Также были представлены значения отсечения для FLI и метаболического синдрома для прогнозирования высокой градации НЭО ЖКТ и наличия метастазирования.

В августе 2018 года группой португальских ученых были опубликованы результаты собственного исследования [108]. В данном исследовании пациенты с НЭО ЖКТ ( $n=96$ ) были сопоставлены по возрасту, полу и району проживания с контрольной группой ( $n=96$ ), полученными из общей популяции в исследовании «случай-контроль». Пациенты имели опухоли желудочно-кишечного тракта (75,0%) или поджелудочной железы (22,9%), степень G1 (66,7%) или G2 (27,1%) с локализованным заболеванием (31,3%), регионарным метастазированием (16,7%) или отдаленным метастазированием (43,8%) при постановке диагноза и 45,8% имели клинические карциноидные синдромы. Метаболический синдром был определен в соответствии с критериями Joint Interim Statement (JIS). НЭО ЖКТ были связаны с критериями метаболического синдрома, а также с окружностью талии отдельных субъектов, триглицеридами натощак и глюкозой плазмы натощак ( $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,011$  и  $p$ ). Вероятность ассоциации была выше, когда количество отдельных компонентов метаболического синдрома было больше четырех.

В немногих исследованиях рассматривалась предполагаемая связь между нарушениями глюкозы с НЭО ЖКТ, и большинство относится к НЭО поджелудочной железы. Диабет является отличительной чертой некоторых

редко функционирующих НЭО ЖКТ, таких как глюкагономы, вазоактивные опухоли, секретирующие кишечные полипептиды (випомы), и соматостатиномы и присутствует в 70% нефункционирующих НЭО поджелудочной железы [107].

В декабре 2021 года итальянскими авторами был проведен пост Хок анализ исследования CLARINET, где оценивалась прогностическая роль сахарного диабета в прогрессирующих нейроэндокринных опухолях ЖКТ [43]. Сахарный диабет по результатам данного исследования не был негативным прогностическим фактором. Потенциальный противоопухолевый эффект метформина наблюдался у пациентов, получавших плацебо.

Связь метаболического синдрома и как возникновением НЭО ЖКТ, так и дальнейшее его течение является крайне перспективным предметом для дальнейшего изучения. Имеется большое количество «слепых» зон в данном вопросе. Требуется обязательного дальнейшего изучения прогностическая значимость недостаточно скомпенсированного сахарного диабета, ожирения (как наследственного, так и приобретенного). Особенно стоит отметить, что факторы системного воспаления тесно связаны с метаболическим синдромом. Согласно современным исследованиям, прогрессирующее развитие ожирения и формирование метаболических осложнений являются результатом хронического воспаления жировой ткани и ее дисфункции как эндокринного и иммунологически активного органа. При ожирении, как при любом хроническом воспалительном процессе, на ранних этапах происходит инфильтрация жировой ткани макрофагами, которые преимущественно локализуются вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов, способствуют гипертрофии адипоцитов, повышению синтеза цитокинами жировыми клетками и усилению воспалительного ответа. При воспалении в жировой ткани замедляется кровоток, увеличивается проницаемость капилляров, выявляется дисфункция эндотелия, сопровождающаяся вазодилатацией. Данные нарушения приводят к формированию гипоксии жировой ткани. В жировой развивается фиброз, характеризующийся

накоплением клеток соединительной ткани и экстрацеллюлярного матрикса, компоненты которого продуцируются адипоцитами под влиянием активированных макрофагов и локализуются в виде аморфной зоны вокруг жировых клеток [11].

Особенного внимания заслуживает изучение спорадических НЭО ЖКТ. Исследование, направленное на изучение факторов риска НЭО ЖКТ, было опубликовано группой итальянских авторов в январе 2022 года (проанализированы данные трех реферальных центров) [89]. Проведено ретроспективное исследование случай-контроль, включающее 148 последовательных спорадических НЭО ЖКТ и 210 человек из контрольной группы того же возраста и пола. Были собраны данные о клинических особенностях, семейном анамнезе рака и других потенциальных факторах риска. Независимыми факторами риска НЭО ЖКТ были: семейный анамнез рака нейроэндокринного ЖКТ (ОШ 2,16, 95% ДИ 1,31-3,55,  $p=0,003$ ), сахарный диабет 2 типа (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,39-4,51),  $p=0,002$ ) и ожирение (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,18-2,99,  $p=0,007$ ). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием метформина был защитным фактором (ОШ 0,28, 95% ДИ 0,08-0,93,  $p=0,049$ ). Сахарный диабет 2 типа также ассоциировался с более распространенным (ОШ 2,39, 95% ДИ 1,05-5,46,  $p=0,035$ ) и прогрессирующим течением заболевания (ОШ 2,47, 95% ДИ 1,08-5,34,  $p=0,03$ ). При стратификации случаев по первичной локализации независимыми факторами риска НЭО поджелудочной железы были сахарный диабет 2 типа (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,28-5,15,  $p=0,008$ ) и ожирение (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,11-3,52,  $p=0,020$ ), в то время как для кишечных НЭО семейный анамнез нейроэндокринного рака ЖКТ (ОШ 2,46, 95% ДИ 1,38-4,38,  $p=0,003$ ) и ожирения (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,08-3,33,  $p=0,026$ ).

Дальнейшие исследования в данном направлении крайне перспективны, так как в случае подтверждения подобные результаты исследования могут оказать значительное влияние на стратегии профилактики НЭО ЖКТ.

Хронотип определяется как признак, определяющий циркадное предпочтение субъекта в поведенческих и биологических ритмах относительно



внешнего цикла свет-темнота. Хотя индивидуальные различия в хронотипе были связаны с повышенным риском развития некоторых видов рака, никаких исследований при НЭО ЖКТ не проводилось.

В исследовании итальянских авторов, которое опубликовано в июле 2021 года, определялись различия в хронотипе между 109 с НЭО ЖКТ и 109 здоровыми добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту и ИМТ, а также его корреляцию с агрессивностью опухоли [24].

Пациенты с НЭО ЖКТ имели более низкий показатель хронотипа ( $p=0,035$ ) и более высокий процент вечернего хронотипа ( $p=0,003$ ), чем контрольные группы. Пациенты НЭО ЖКТ с утренним хронотипом имели более низкий ИМТ, окружность талии и более высокий процент метаболического синдрома. Интересно, что, учитывая клинико-патологические особенности, пациенты с наличием метастазов, градацией G2 и прогрессирующим заболеванием представили более низкую оценку хронотипа. Оценка хронотипа была отрицательно связана с антропометрическими измерениями, метаболическим профилем, процентом метаболического синдрома и индексом Ki67. Таким образом, пациенты с НЭО ЖКТ имеют нездоровый метаболический профиль и чаще представляют вечерний хронотип. Эти результаты подтверждают важность включения оценки хронотипа в дополнительный инструмент для профилактики метаболических изменений и опухолевой агрессивности НЭО ЖКТ.

Открытым вопросом остается выяснение влияния ИМТ у пациентов с НЭО ЖКТ при инициальной постановке диагноза и дальнейшим течением заболевания. Все эти данные позволяют сделать выводы, что дальнейшие исследования в данном направлении являются крайне перспективными. Также крайне малоизученными является влияние наличия вредных привычек (алкоголь, курение) на течение заболевания.

### ***1.1.6 Прогностическая роль дефицита витамина Д3 у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта***

Дефицит витамина Д3 может также являться фактором как риска, так и наиболее агрессивного течения НЭО ЖКТ. В пользу данного предположения свидетельствуют данные, которые были опубликованы итальянскими авторами в феврале 2022 года [109]. Было проведено ретроспективное исследование, включающее 75 пациентов с НЭО ЖКТ (G1-G2) и 123 здоровых добровольцев, соответствующих возрасту, полу и индексу массы тела. Пациенты с НЭО ЖКТ имели значительно более низкие уровни 25(ОН)D по сравнению с контрольной группой ( $17,9 \pm 7,8$  против  $24,2 \pm 7,7$  нг/мл,  $p < 0,0001$ ). У пациентов с НЭО подвздошной кишки отмечались более низкие уровни 25(ОН)D по сравнению с другими локализациями первичной опухоли ( $p = 0,049$ ), а пациенты, которые имели в анамнезе заболевания резекцию тонкой кишки, представляла значительный риск тяжелого дефицита витамина Д3 (OR=2,81, 95% ДИ 1,25-3,37,  $p = 0,018$ ). Корреляции с лечением аналогами соматостатина обнаружено не было. Уровни 25(ОН)D были значительно ниже в G2 по сравнению с НЭО ЖКТ G1 ( $15,6 \pm 7,8$  против  $19,9 \pm 7,4$  нг/мл,  $p = 0,016$ ) и у пациентов с прогрессирующим заболеванием ( $12,6 \pm 5,7$  нг/мл) по сравнению с теми, у кого отмечается стабилизация заболевания (в среднем  $21,5 \pm 8,2$  нг/мл,  $p = 0,001$ ) или после циторедукции ( $19,6 \pm 7,3$  нг/мл,  $p = 0,002$ ).

Пациенты с дефицитом и витамина Д3 имели низкую выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами с без дефицита витамина Д3 ( $p = 0,014$ ), в то время как корреляции с выживаемостью, характерной для заболевания, обнаружено не было.

## **1.2 Роль показателей системного воспаления в прогнозе нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта**

Хроническое системное воспаление является предрасполагающим фактором для многих процессов, которые характерны для онкологического заболевания, таких как пролиферация, прогрессирование и уклонение от иммунных механизмов защиты. Многие исследователи посвящали свои труды факторам системного воспаления [27, 51, 59, 60, 72, 74, 75, 83, 101]. Таким образом, актуальность поиска воспалительных биомаркеров была определена как критическая для многих типов опухолей, включая НЭО ЖКТ. Под воспалительными биомаркерами понимаются следующие показатели:

- лейкоциты периферической крови;
- нейтрофилы периферической крови;
- лимфоциты периферической крови.
  1. Моноциты периферической крови.
  2. Эозинофилы периферической крови.
  3. Тромбоциты периферической крови.

На основании были рассчитаны следующие индексы:

1. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ): отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов.
2. Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ): отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов.
3. Лимфоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ): отношение абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу моноцитов.
4. Производное НЛИ (dНЛИ): расчетная формула выглядит следующим образом:  $dNLR = \frac{\text{Абсолютное число нейтрофилов}}{(\text{Лейкоциты} - \text{Абсолютное число нейтрофилов})}$ .

Влияние факторов системного воспаления на прогноз течения опухолевого процесса доказано при онкологических заболеваниях и других

локализаций. Так, в 2021 году было опубликовано исследование, в котором изучали прогностическую ценность факторов системного воспаления при раке молочной железы [81]. Проводился анализ уровня НЛИ у 168 пациентов с люминальным раком молочной железы. Исследуемая популяция была разделена на НЛИ<sub>low</sub> или НЛИ<sub>high</sub> в соответствии с пороговым значением  $<2,12$  (AUC: 0,645, 95% CI: 0,57-0,72,  $p=0,021$ ), установленным с помощью ROC-анализа. Пациенты с НЛИ<sub>low</sub> до лечения показали значительно более короткую БВ (ОР: 6,97, 95% ДИ 1,65-10,55,  $p=0,002$ ) и ОВ (ОР: 7,79, 95% ДИ 1,25-15,07,  $p=0,021$ ) по сравнению с теми, для кого зарегистрирован НЛИ<sub>high</sub>. Прогностическая ценность факторов системного воспаления исследовалась и у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта [12]. Данные, полученные группой российских авторов и опубликованные в 2021 году показывают, что негативное влияние на ОВ оказывают: относительное число нейтрофилов  $>61,18\%$  (ОР=0,66;  $p=0,0280$ ), абсолютное число лимфоцитов  $\leq 2,12 \times 10^9/\text{л}$  (ОР=0,65;  $p=0,0025$ ), относительное число моноцитов  $>9,1\%$  (ОР=0,67;  $p=0,0313$ ), НЛИ  $>2,30$  (ОР=0,63;  $p=0,0130$ ) и ЛМИ  $\leq 3,47$  (ОР=0,64;  $p=0,0157$ ). Значимое негативное влияние по результатам многофакторного анализа на ВБП оказывали относительное число моноцитов  $6,96\%$  и абсолютное число эозинофилов в периферической крови  $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$ . В марте 2021 года было опубликовано исследование, в котором изучалась прогностическая ценность показателя dНЛИ для прогноза течения немелкоклеточного рака легкого [84]. Этот мета-анализ (8 исследований, в которые суммарно были включены 2 456 пациентов) показал, что повышенный уровень dNLR до лечения может быть фактором неблагоприятного прогноза для пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших иммунотерапию. Результаты показывают, что более высокий dНЛИ значительно предсказывал плохую ОВ (ОР=1,65, 95% ДИ от 1,46 до 1,88;  $p<0,001$ ) и ВБП (ОР=1,38, 95% ДИ от 1,23 до 1,55,  $p<0,001$ ). Группой ученых в 2020 году опубликованы результаты исследования, в котором были исследованы предоперационные уровни НЛИ и ТЛИ у пациентов

с аденокортикальным раком [29]. В исследование были включены 57 пациентов. Повышенные предоперационные уровни НЛИ и ТЛИ коррелировали с более низкими показателями общей выживаемостью, в то время как более высокий PLR также был связан с более худшей безрецидивной выживаемостью для пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу аденокортикального рака. Также в работе под руководством С.И. Кутуковой было показано, что общая выживаемость пациентов с аденокарциномой желудка с низким значением нейтрофильно-лимфоцитарного индекса достоверно выше, чем у остальной когорты пациентов: 16 месяцев против 8 месяцев (95% ДИ от 12 до 23 месяцев,  $p=0,0382$ ) [12]. В этом же исследовании доказано, что общая выживаемость пациентов с низким уровнем ТЛИ индекса была выше: 16 месяцев против 8 месяцев (95% ДИ от 11 до 24 месяцев,  $p=0,0026$ ).

Исследования влияния факторов системного воспаления на прогноз заболевания проводились и при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта. Так, в марте 2020 года опубликовали результаты исследования, которое показало корреляцию стадии заболевания (согласно ENETs, TNM) у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и уровня НЛИ и ТЛИ [30]. Значения исследуемых факторов системного воспаления увеличивались прямо пропорционально повышению стадии по системе TNM ( $p=0,0001$  и  $p=0,0001$  соответственно). Кроме того, было обнаружено, что значения НЛИ выше у пациентов с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, чем у пациентов без метастазов в лимфатических узлах ( $p=0,001$ ). Мета-анализ ретроспективных исследований, который был выполнен китайскими коллегами во главе с Yu Zhou и был опубликован в мае 2018 года свидетельствуют о том, что повышенный НЛИ может быть фактором неблагоприятного прогноза для НЭО ЖКТ [77]. Данный вывод должен быть применен только для НЭО поджелудочной железы, поскольку большинство включенных пациентов были именно с данной локализацией. В июне 2021 года были опубликованы данные

собственного исследования, в котором было доказано прогностическое значение НЛИ [48]. В данное исследование были включены 144 пациента с НЭО поджелудочной железы. Уровень НЛИ  $\geq 4$  был связан с худшей общей выживаемостью как при однофакторном анализе (ОР=3,53, 95% ДИ 1,50-8,31,  $p=0,004$ ), так и при многофакторном анализе (ОР=2,57, 95% ДИ 1,061-6,216,  $p=0,036$ ). Также в данном исследовании доказано, что наличие синхронного метастазирования в печень было определяется как прогностический фактор при многофакторном анализе (ОР=3,35, 95% ДИ 1,411-7,973,  $p=0,006$ ). Интересно, что абсолютное количество ассоциированных с опухолью нейтрофилов было выше при метастазах в печень по сравнению с первичной опухолью ( $p=0,048$ ).

В 2017 году были опубликованы данные японского ретроспективного исследования, в которое были включены 58 пациентов с местнораспространенными НЭО поджелудочной железы [60]. Данной группе пациентов было выполнено радикальное хирургическое лечение. Период наблюдения с 2001 года по 2015 год. В данной работе была продемонстрирована зависимость предоперационного уровня НЛИ и клинико-патологических параметров, таких как клинические характеристики пациента, прогрессирование опухоли и послеоперационный онкологический исход. Результаты данного исследования демонстрируют, что высокий предоперационный уровень НЛИ ( $\geq 2,4$ ) был в значительной степени связан с большим размером опухоли ( $p=0,0015$ ). Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с высоким NLR ( $\geq 2,4$ ) были значительно хуже, чем у пациентов с низким НЛИ ( $< 2,4$ ,  $p=0,0481$  и  $p<0,0001$  соответственно). Многофакторный анализ показал, что НЛИ  $\geq 2,4$  и размер опухоли  $\geq 2$  см были независимыми предикторами послеоперационного рецидива (отношение рисков 6,012,  $p=0,0035$  и 6,760,  $p=0,0049$  соответственно). Интересно, что высокий уровень НЛИ независимо предсказывал послеоперационное метастазирование в печень, но не в лимфатические узлы.

В 2017 году было опубликовано исследование, проводимое в Шанхайской больнице Ренджи [25]. Провели наблюдение за 119 пациентам с НЭО ЖКТ:

83 случая (69,7%) мужчины и 36 случаев (30,3%) женщины. Возраст пациентов составлял от 24 до 86 лет. Дополнительно были учтены следующие факторы: соотношение тромбоцитов/лимфоцитов (ТЛИ) и соотношение нейтрофилов/лимфоцитов (НЛИ). Локализация опухоли: желудок (n=70, 58,8%), двенадцатиперстная кишка (n=10, 8,4%), тонкий кишечник (n=2, 1,7%), аппендикс (n=3, 2,5%), толстая кишка (n=12, 10,1%) и прямая кишка (n=22, 18,5%). Диаметр опухоли составлял от 0,6 до 20,0 см, средний диаметр – 5,4 см. По степени дифференцировки отмечалось следующее распределение: 25 случаев НЭО ЖКТ G1, 7 случаев – НЭО ЖКТ G2 и 87 случаев НЭО ЖКТ G3. 113 пациентов прошли полное наблюдение, а средний период наблюдения составил 75 (от 1 до 112) месяцев. Общая 5-летняя выживаемость составила 58,4%. Выживаемость пациентов со степенями дифференцировки G1, G2 и G3 составила 100%, 71,4%, 44,4% соответственно. Анализ клинкоморфологических особенностей опухоли показал, что возраст  $\geq 61$  год ( $p=0,000$ ), опухоль, расположенная в желудке, двенадцатиперстной и толстой кишке ( $p=0,041$ ), размер опухоли  $\geq 4$  см ( $p=0,002$ ), степень дифференцировки G3 ( $p=0,000$ ) поздняя стадия TNM ( $p=0,000$ ) и ТЛИ крови  $\geq 133$  ( $p=0,017$ ) были связаны с более низкой 5-летней выживаемостью. Многофакторный анализ показал, что возраст пациента (OR=3,036, 95% ДИ от 1,548 до 5,956,  $p=0,001$ ), классификация патологии (OR=1,852, 95% ДИ от 1,099 до 3,122,  $p=0,021$ ), метастазы в лимфатические узлы (OR=2,635, 95% ДИ от 1,198 до 5,797,  $p=0,016$ ) и отдаленные метастазы (OR=2,685, 95% ДИ от 1,383 до 5,214,  $p=0,004$ ) были независимыми факторами риска, влияющими на прогноз пациентов, но уровень ТЛИ крови не был связан (OR=1,735, 95% ДИ от 0,947 до 3,176,  $p=0,074$ ) [94].

В работе исследователей под руководством Tarik Salman, которая опубликована в 2016 году [85] анализируется исследование, в которое включено 132 пациента с диагнозом НЭО ЖКТ. Результаты: НЛИ и ТЛИ увеличивались по мере увеличения распространенности НЭО ЖКТ. Анализ эмбрионального происхождения выявил более высокие показатели НЛИ и ТЛИ в НЭО, которое

происходит из передней кишки. НЛИ и ТЛИ также были выше у пациентов с НЭО поджелудочной железы по сравнению с пациентами с НЭО желудочно-кишечного тракта. Анализ стадии по TNM показал, что метастатическая стадия сопровождалась значительно более высокими НЛИ и ТЛИ. Также в данном исследовании выявлена сильная отрицательная корреляция между выживаемостью без прогрессирования и уровнями НЛИ и ТЛИ.

В работе автора Такауки Миуга, которая опубликованная в 2021 году, были оценены соотношения циркулирующих/системных нейтрофилов-лимфоцитов, моноцитов-лимфоцитов, тромбоцитов-лимфоцитов и тромбоцитов-лейкоцитов у 120 пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы без синхронных отдаленных метастазов в период с 2001 по 2018 гг. продемонстрировано в источнике [45]. Однофакторный или многомерный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса использовался для расчета отношения рисков с 95% доверительными интервалами. Одномерный анализ показал, что предоперационное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, размер опухоли, классификация TMN Европейского нейроэндокринного общества по изучению опухолей, классификация Всемирной организации здравоохранения 2017 года и венозная инвазия были связаны с рецидивом. Оптимальное предоперационное пороговое значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам составляло 2,62, исходя из ROC-анализа. При многофакторном анализе более высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам до операции (ОВ=3,49, 95% ДИ 1,05-11,7;  $p=0,042$ ) и классификация Всемирной организации здравоохранения 2017 года (ОВ=8,81, 95% ДИ 1,46-168,2,  $p=0,015$ ) были независимыми прогностическими факторами рецидивов.

Группой авторов под руководством исследователя Norifumi Harimoto ретроспективно были собраны данные о пациентах с НЭО поджелудочной железы, перенесших резекцию поджелудочной железы с лечебной целью в период с января 2008 года по декабрь 2017 года в шести учреждениях [82]. Данные клинко-патоморфологических факторах, особенностях течения



заболевания и результаты полученные при иммуногистохимическом окрашивании опухольссоциированных макрофагов (ОАМ) были проанализированы в общей сложности у 55 пациентов в этом исследовании. Высокий НЛИ ( $>3,41$ ) у пациентов был в значительной степени связан с более высоким количеством лейкоцитов в крови пациентов, более высоким индексом Ki-67, более высоким числом митозов, более высокой степенью, более высокой частотой метастазирования в лимфатические узлы, более высокой частотой лимфатической и нервной инвазии, массивной кровью. потеря и большое количество ОАМ, экспрессирующих CD163. Безрецидивная выживаемость пациентов с высоким НЛИ была значительно ниже, чем у пациентов с низким НЛИ Многофакторный анализ выявил, что такие показатели как высокий НЛИ, степень дифференцировки НЭО G2 или G3 и наличие в анамнезе заболевания синхронной резекции печени являются независимыми факторами риска рецидива после лечебной резекции.

Учитывая вышеизложенные данные, можно сделать вывод, что такой крайне доступный в рутинной практике параметр как клинический анализ крови может являться фактором прогноза течения НЭО ЖКТ. Что делает дальнейшее изучение показателей системного воспаления крайне перспективным направлением.

### **1.3 Морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта**

#### ***1.3.1 Иммуногистохимические характеристики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта***

Немаловажный фактор, влияющий на неблагоприятный прогноз заболевания – точный определение стадии НЭО. Например, рядом

исследователей был проведен анализ за период с 2000 по 2018 гг. хирургической базы данных SEER с целью выявления неправильной классификации НЭО с успешно проведенных резекций НЭО поджелудочной железы различной стадии, которые были пересмотрены в соответствии с новой классификацией ВОЗ 2017 года. Общая выживаемость, в том числе без рецидивов, оценивалась с использованием метода Каплана-Мейера для исходной и новой систем оценок соответственно.

В общей сложности было выявлено 176 случаев для пересмотра квалификации НЭО. Результат был следующий: 17/64 (26,6%) новообразований G1 были классифицированы как G2; 12/95 (12,6%) G2 как G1; а 1/11 (9,1%) G3 как G2. Эксперты согласились с 97% расклассифицированных случаев [13]. Можно сделать вывод, что неправильная классификация степени НЭО не является редкостью, но ее следует устранять путем повышения квалификации, более подробного изучения данной нозологии и соблюдения рекомендаций.

В журнале *Diseases of the Colon & Rectum*, опубликованные в официальном издании Американского общества хирургов, было опубликовано исследование по выявлению особенностей у пациентов с диагнозом НЭО прямой кишки. Было проведено наблюдение за 91 пациентом (средний возраст 58 лет) с диагнозом НЭО прямой кишки в период с 1999 по 2011 гг. Из них 35 пациентов – мужчины, 56 – женщины. Нейроэндокринные опухоли были классифицированы как опухоли G1 и G2 с  $Ki-67 \leq 20\%$  и/или митотическим числом  $\leq 20$  [80]. На начальном этапе были определены: клиничко-патологические данные, включая стадию по системе TNM, уровень инвазии; размер опухоли; предыдущие методы лечения и результаты, включая данные о выживаемости.

Средняя продолжительность наблюдения составила 58,1 месяца, при этом у 3 пациентов была IV стадия заболевания. Были применены следующие методы лечения: радиочастотная абляция (5 пациентов), локальная эксцизия (79 пациентов), хирургическая резекция (4 пациента) и лучевая терапия (1 пациент; опухоль T3N1). Положительный хирургический край резекции был

отмечен в 17 случаях (%). Местный рецидив произошел в 8 случаях и 1 рецидив в кости через 13 месяцев после удаления опухоли T3N1. Во время исследования была выявлена связь между локальным рецидивом и маркером Ki-67, митотическим числом, степенью и лимфоваскулярной инвазией ( $p < 0,01$ ). Большой размер опухоли был связан с уменьшением выживаемости без прогрессирования. Определение индекса пролиферации Ki67 НЭО ЖКТ и ПЖ в соответствии с рекомендациями ENETS является золотым стандартом при определении риска прогрессирования НЭО ПЖ.

В исследовании японских коллег [40] были проанализированы 601 случай НЭО прямой кишки (515 случаев были со степенью G1 и 86 случаев со степенью G2). Средний размер опухоли составил 0,7 см. По сравнению с НЭО G1, опухоли G2 имели достоверно больший размер опухоли (0,8 против 2,2 см,  $p < 0,001$ ), меньший процент пациентов с опухолями, ограниченными подслизистой оболочкой (92,6 против 42,8%,  $p < 0,001$ ), более частым наличием микрососудистой инвазии (MVI) (3,6 против 16,9%,  $p < 0,001$ ) или периневральная инвазия (PNI) (2,0 против 24,1%,  $p < 0,001$ ). Частота метастазирования в лимфатические узлы и отдаленные метастазы составила 5,2 и 2,1% при НЭО G1 по сравнению с 44,2 и 31,4% при опухоли G2 соответственно ( $p < 0,001$ ). Для опухолей размером 1-2 см, ограниченных подслизистой оболочкой, частота метастазирования в лимфатические узлы составила 6,1% для НЭО G1 по сравнению с 21,1% для НЭО G2. Статус MVI/PNI был прогностическим фактором метастазирования в лимфатические узлы опухоли G2, а не G1 НЭО в этой подгруппе. Таким образом можно сделать вывод, что НЭО прямой кишки G2 была гораздо более инвазивной со значительно более высокой частотой метастазирования в лимфатические узлы по сравнению с опухолью G1.

Группой авторов из Дании было опубликовано исследование [66] целью которого было выяснить экспрессию и прогностическую ценность трех маркеров (SSTR-2a, CgA и синаптофизина) у 163 пациентов с НЭО ЖКТ с индексом Ki67 > 20%. Экспрессию SSTR-2a, CgA и синаптофизина

анализировали в образцах опухоли методом иммуногистохимии и полуколичественно оценивали как отрицательную (<5%), гетерогенно положительную (5-30%) или сильно положительную (>30%). p53 был определен как нормальный, когда оценивался как гетерогенно положительный (1-30%), и аномальный, когда отрицательный (0%) или сильно положительный (>30%). В многофакторном анализе наблюдалась лучшая выживаемость среди пациентов с гетерогенно положительным p53 по сравнению с сильно положительным. При дихотомизации опухоли с гетерогенно положительным p53 по сравнению с отрицательным и сильно положительным p53 также показали значительно лучшую выживаемость ( $p=0,002$ ). Выживаемость была значительно хуже для отрицательного CgA по сравнению с гетерогенно положительным CgA ( $p=0,02$ ). Сильно положительная экспрессия SSTR-2a была обнаружена у 26% из 163 включенных пациентов. Хорошо дифференцированная морфология коррелировала с сильной экспрессией SSTR-2a и CgA, а также гетерогенно положительным окрашиванием p53 и чаще встречалась в первичных панкреатических клетках. В первичных панкреатических клетках сильно положительный SSTR-2a был связан с более длительной выживаемостью (одномерный анализ,  $p=0,02$ ). Достоверно более низкий индекс пролиферации Ki67 был обнаружен у пациентов с гетерогенно положительной экспрессией p53, положительного SSTR-2a и CgA. Данные результаты свидетельствуют о том, что аномальная экспрессия p53 является независимым негативным прогностическим маркером при НЭО ЖКТ с индексом Ki67>20%. Пациенты с гетерогенно положительным p53 имели наилучший прогноз. SSTR-2a был положительным прогностическим маркером при НЭО поджелудочной железы. Отрицательный CgA был связан со значительно худшей общей выживаемостью по сравнению с гетерогенно положительной CgA-экспрессией в многофакторном субанализе. Более низкий индекс Ki67 достоверно коррелировал с гетерогенно положительной экспрессией p53, положительного SSTR-2a и CgA.

Группой итальянских авторов в 2017 году была предложена формула для оценки дальнейшего течения НЭО ЖКТ [93]. Был проведен ретроспективный анализ НЭО ЖКТ IV стадии, где оценено двести восемьдесят три НЭО ЖКТ IV стадии, включая 93 нейроэндокринные опухоли G1 (32,9%), 153 нейроэндокринные опухоли G2 (54%) и 37 нейроэндокринные карциномы G3 (13,1%). Независимыми факторами риска прогрессирования заболевания были Ki67, доля метастатического поражения печени и наличие экстраабдоминальных метастазов. Оценка риска рассчитывалась следующим образом:  $(0,025 \times Ki67) + [(0 \text{ при отсутствии метастазов в печени или вовлечении печени } < 25\%) \text{ ИЛИ } (0,405 \text{ при вовлечении печени } 25-50\%) \text{ ИЛИ } (0,462 \text{ при вовлечении печени } > 50\%)] + [(0 \text{ при отсутствии экстраабдоминальных метастазов}) \text{ ИЛИ } (0,528 \text{ при наличии экстраабдоминальных метастазов})]$ . Точность оценки риска для прогнозирования прогрессирования опухолевого процесса была выше по сравнению с системой оценки G (площадь под кривой: 0,705 и 0,622 соответственно). Были выделены три подгруппы пациентов с низким, средним и высоким риском прогрессирования заболевания по шкале risk score, медиана выживаемости без прогрессирования составила 26 месяцев, 19 месяцев и 12 месяцев соответственно.

Введение в клиническую практику подобных формул и шкал может помочь различать пациентов с различным уровнем риска прогрессирования для планирования индивидуальных терапевтических подходов и программ наблюдения. Дальнейшая работа в данном направлении является крайне перспективной и актуальной для улучшения результатов лечения пациентов с НЭО ЖКТ.

### ***1.3.2 Молекулярно-генетические характеристики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и их влияние на прогноз***

Наиболее изучена роль генов в развитии опухолей в семейных опухолевых синдромах. Около 10% НЭО легкого и желудочно-кишечного тракта диагностируется у пациентов с наследственной отягощенностью. Эти синдромы включают множественную эндокринную неоплазию типа 1 (MEN1) и синдром фон Гиппель–Линдау, а также менее распространенный синдром нейрофиброматоза [3, 15, 52, 61, 73, 103].

В большинстве случаев тип наследования МЭН – аутосомно-доминантный. В половине случаев синдром возникает спорадически [58]. Ген, который, как известно, связан с этим синдромом, является геном MEN1, идентифицированным в 1997 году и расположенным на хромосоме 11q13 [73]. Этот ген состоит из 10 экзонов, кодирующих новый белок 610/615 аминокислот, и называется менином [14]. Очень редко мутация гена p27 Kip1 (p27)/CDKN1B связана с синдромом MEN1 [73]. В этом гене идентифицировано более 500 мутаций [11, 89]. Сообщалось о том, что ген MEN изменен в значительной части (44%) спорадических НЭО ПЖ [28, 54].

Синдром фон Гиппель–Линдау проявляется развитием НЭО, в том числе НЭО ПЖ у 8-17% пациентов, в частности мутации в экзоне 3 гена ассоциируются с НЭО ПЖ [81, 109]. Синдром также носит аутосомно-доминантный тип наследования и вызван инактивацией зародышевой линии в гене VHL. Продукт гена (pVHL) является негативным регулятором HIF, набора факторов транскрипции, активируемых путем PI3K/mTOR и контролируемых pVH [49]. Мутация VHL редко встречается в спорадических НЭО ПЖ, но ее инактивация путем делеции гена (18%) или гиперметиличирования промотора (6%) приводит к аналогичным эффектам [106].

Примерно у 10% пациентов с нейрофиброматозом 1 типа развивается НЭО желудочно-кишечного тракта, обычно периампулярная или дуоденальная

соматостатинома. Как следствие, 40% этих редких опухолей обнаруживаются в связи с изменениями зародышевой линии NF1 [53, 71, 110]. Пациенты, страдающие нейрофиброматозом 1 типа, наследуют мутации гена NF1, инактивирующего зародышевую линию и вызывающего глубокое нарушение регуляции Ras/MAPK, так и передачи сигнала PI3K/mTOR. Туберозный склероз отличается прямым нарушением регуляции сети передачи сигналов PI3K/mTOR, косвенно участвовавших в предыдущих синдромах. Фактически заболевание вызывается инактивирующими мутациями в одном из двух генов, TSC1 и TSC2 [25, 60]. НЭО ЖКТ редко развиваются как следствие этого синдрома. Но недавние работы сообщили о подавлении и мутации TSC1/TSC2 в спорадических НЭО ПЖ [13]. Данные о генетическом фоне спорадических НЭО в литературе являются ограниченными в связи с редкой заболеваемостью.

Хотя ряд генов, в том числе MEN1, RAR- $\beta$ , hMLH1, RASSF1, Her2/neu, Cyclin D1, p16 INK4a/P14 ARF, p18 INK4c, p27 Kip1, p53 и кодирующие рецепторы тирозинкиназы, были причастны к патогенезу НЭО. Но генетические механизмы развития опухоли плохо изучены [80]. Несмотря на низкую частоту фоновых мутаций, в нескольких исследованиях было выявлено, что драйверные мутации в генах пути MEN1, DAXX/ATRX и mTOR (PTEN, TSC1/2) участвуют в развитии и прогрессировании заболевания [40].

В исследовании EXOME, где изучались спорадические НЭО ПЖ 68 пациентов. Yuchen Jiao et al. обнаружили, что 44% из этих опухолей несли мутации в гене MEN1, 43% – в двух субъединицах ремоделирования транскрипции хроматина DAXX/ATRX, TSC2 и PIK3CA – в ~16% опухолей и 14% мутаций в пути mTOR [28]. Из них мутации в PTEN и TSC2 являются мутациями с потерей функции, тогда как мутации PIK3CA присутствуют в ранее описанном онкогенном остатке «горячей точки», который активирует киназный домен кодируемого белка [66]. Следует отметить, что выявление мутаций в пути mTOR в НЭО ПЖ имеет значительное клиническое терапевтическое значение для применения таргетной терапии в лечении пациентов с таким заболеванием. Крайне значимым было открытие связи НЭО

с двумя соматическими мутациями, которые ранее не были связаны с раком, – DAXX и ATRX. Эти гены были мутированы в 25% и 18% соответственно. Изменения ATRX или DAXX являются взаимоисключающими, что свидетельствует о том, что кодируемые белки функционируют по одному и тому же пути. Пациенты с НЭО, которые имели измененный ATRX или DAXX гены, обладали значительно более длительной выживаемостью, чем пациенты с опухолями дикого типа [93].

Молекулярный профиль в опухолях разной степени дифференцировки различен. Высокодифференцированные НЭО отличаются от низкодифференцированных по прогнозу, количеству митозов и уровню Ki-67. Более того, они, по существу, лишены мутаций TP53 и RB1, которые вместо этого являются основными драйверами в низкодифференцированных опухолях любой локализации [39, 34, 42, 97].

В одном исследовании секвенирования всего экзома сообщается, что низкодифференцированные НЭО желудка и аденокарциномы имеют общие мутации TP53, затрагивающие, по данным литературы, от 53 до 100% случаев [65, 69, 95, 111], и редкие мутации SYNE1. Но в то же время НЭО демонстрируют более высокую частоту мутаций, чем аденокарцинома желудка [69].

В низкодифференцированных опухолях было обнаружено гиперметилирование промотора для таких генов, как DAPK1, TIMP3, PAX5, NIC1, CADM1 и многих других [45].

Молекулярный профиль НЭО G3 толстой кишки похож на аденокарциному колоректального тракта с мутациями APC, KRAS, BRAF и TP53 [12, 28, 45, 70, 82, 85]. Так же было описано и возникновение микросателлитной нестабильности, выявлена потеря гетерозиготности (LOH) в локусах TP53 и SMAD4 и в хромосоме 6q [12, 52].

В высокодифференцированных НЭО было замечено метилирование в гене RASSF1A, наблюдаемое в других опухолях поджелудочной железы, легких и ЖКТ [15, 47]. Мутации KRAS, присутствующие почти во всех



аденокарциномах поджелудочной железы и до 50% опухолей толстой кишки, были описаны в низкодифференцированных НЭО желудка, поджелудочной железы и кишки (частотный диапазон от 8 до 60%; медиана 30%). В то время мутации BRAF (частотный диапазон от 13 до 59%; медиана 17%) были обнаружены только в колоректальных НЭО с низкой дифференцировкой G3 [3, 58, 61, 73, 103]. Нужно отметить, что данные мутации практически не наблюдались в высокодифференцированных НЭО, но они имеют метилирование в гене RASSF1A, наблюдаемое в опухолях ПЖ, легких и ЖКТ [14, 15, 47, 49, 54, 106]. В опухолях с низкой степенью дифференцировки G3 чаще выявляли гиперметилирование промотора для таких генов, как DAPK1, TIMP3, PAX5, NIC1, CADM1 и многих других [45].

В нескольких исследованиях сообщалось о наличии мутаций зародышевой линии BRCA2 при НЭО ПЖ [36, 53, 71]. Другие редкие мутации были обнаружены во вспомогательных генах репарации ДНК HR, таких как RAD50, RAD51AP2, BRIP1 (от 3 до 5%) [110]. Три гена репарации (MSH3, MSH4 и MSH6) также встречались до 1% опухолей. Хотя влияние этих мутаций на развитие и агрессивность опухоли не определено. Кроме того, следует подчеркнуть, что EGFR был обнаружен у 18 (13%) пациентов, HER2 – у 3 (2%), KIT – у 16 (11%) и PDGFRalpha – у 135 (96%) [110].

Также стоит отметить, что у НЭО существует большая потребность в васкуляризации для доставки питательных веществ в растущую опухоль. Нейроэндокринная опухоль G3, является сильно васкуляризованной, за счет значительной активации HIF1 $\alpha$ . Активация HIF1 $\alpha$  вызывается генетической инактивацией белка VHL и стимулирующими гипоксическими состояниями, которые обычно присутствуют в сосудистой среде НЭО.

НЭО поджелудочной железы G3 экспрессируют высокие уровни VEGF, VEGFR-2 и 3, а также PDGFR  $\alpha$  и  $\beta$ . Когда опухоль дифференцируется, экспрессия VEGF теряется и плотность сосудистой васкуляризации снижается, что является парадоксом, обнаруженным в НЭО поджелудочной железы.

Тем не менее, никакой корреляции между экспрессией VEGF и общей выживаемостью не было доказано [39].

Несмотря на доказанную эффективность сунитиниба при НЭО, было много сообщений о раннем прогрессировании, а также о наличии рецидивов опухоли после сразу после ответа, что предполагает наличие как первичной, так и приобретенной резистентности, которые могут поставить под угрозу использование этой терапии и представляют собой клиническую проблему.

В настоящий момент уже выявлены различные механизмы устойчивости к сунитинибу. На сегодняшний день ни один селективный ингибитор HIF-1 $\alpha$  не одобрен в качестве противоопухолевой терапии.

Несколько мультирозинкиназных ингибиторов с комбинированной активностью против VEGF и против MET показали повышенное ингибирование ангиогенеза и подавление инвазии и метастазирования нейроэндокринных опухолей.

Также существуют альтернативные способы васкуляризации, которые не зависят от стимуляции пути VEGF. Возникновение сосудистой сети опухоли также зависит от рецептора Ang2.

Перициты также играют важную роль в прогрессировании опухоли, так как увеличение количества этих клеток на фоне лечения сунитинибом, может быть связано с возникновением устойчивости к нему.

Использование ингибиторов PDGFR $\beta$  для таргетного воздействия на перициты, ассоциированные с опухолью, наряду со стандартной антиангиогенной терапией, может помочь достичь адекватного баланса в терапии.

Другой интерлейкин, связанный с антиангиогенным лечением, – это IL-8, который связан с крайне неблагоприятным прогнозом. Было предложено использование нейтрализующих IL-8 антител в НЭО поджелудочной железы.

Лизосомная секвестрация – еще один хорошо известный механизм устойчивости к антиангиогенным агентам, которые можно преодолеть с помощью ингибиторов P-gp.

Сверхэкспрессия EZH2 и его устойчивость к ассоциированным антиангиогенным агентам демонстрируют динамику поведения опухоли, поскольку ее можно преодолеть увеличением дозы. PIGF повышен у пациентов с НЭО поджелудочной железы, что связано с худшим прогнозом.

При анализе источника [39] и [17] видно, что EZH2 может играть важную роль в регуляции биологического поведения нейроэндокринных опухолей.

Также имеет место ассоциация между путями p53 и EZH2 в НЭО. EZH2 представляет потенциальный антиген-мишень в терапии рака на основе ненаблюдаемой экспрессии в нормальных тканях и важная роль EZH2 в онкогенезе.

Имеется большое количество работ, которые посвящены корреляции экспрессии эндокана и прогноза злокачественных новообразований, в частности нейроэндокринных опухолей [32, 33, 41, 64, 105].

В еще одном исследовании, в котором принимали участие 73 пациента с НЭО поджелудочной железы, можно сделать следующий вывод – высокий уровень MVD в НЭО поджелудочной железы связан с благоприятным прогнозом [34].

Прогностическая значимость MVD определялась с использованием 55 опухолевых блоков пациентов с поджелудочной железой. Пациенты с более высоким уровнем MVD продемонстрировали более высокий уровень выживаемости без прогрессирования.

Уровни экспрессии эндокана коррелировали с низким уровнем MVD и низким индексом Ki-67.

Таким образом, положительная экспрессия эндокана связана с большим потенциалом злокачественности [44]. Экспрессия эндокана является независимым фактором риска прогрессирования НЭО поджелудочной железы.

Впоследствии были проведены исследования, направленные на изучение связи между клинико-патологическими характеристиками, уровнями экспрессии эндокана опухоли и MVD и риск рецидива опухоли. Анализ полученных данных показал, что положительная экспрессия эндокана,

поражение лимфатических узлов и метастазирование опухоли демонстрируют повышенный риск для рецидива опухоли.

Исследования показывают связь между наличием реакции опухоли PD-L1 и ответом на терапию анти-PD-1 [42]. Однако имеются данные о пациентах с PD-L1-положительными опухолями, которые не реагируют, и пациентах с PD-L1-отрицательными опухолями, которые реагируют. При анализе исследований было продемонстрировано, что в общей сложности 8,7% опухолей демонстрировали экспрессию PD-L1. В мультикогортном исследовании фазы 1b оценивалось влияние пембролизумаба на пациентов с PD-L1-позитивными опухолями. Лечение пембролизумабом привело к объективной частоте ответа 12%. Стабилизация заболевания была отмечена у 60% пациентов [70].

Можно сделать вывод, что лучшее понимание канцерогенеза НЭО приведет к открытию прогностических биомаркеров, которые могут помочь индивидуализировать лечение и разработать новые лекарственные препараты.

## **1.4 Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта**

### ***1.4.1 Хромогранин А***

Хромогранин А (СgА) – неспецифический биомаркер, выделяемый нейроэндокринными опухолевыми клетками. Повышение уровня циркулирующего хромогранина А может быть обнаружено у пациентов с НЭО ЖКТ и, как было показано, коррелирует с опухолевой нагрузкой. Прогностические роли уровня хромогранина А и изменения уровня хромогранина А противоречивы. Имеются многочисленные работы, которые посвящены прогностической роли Хромогранина А [21-23, 46, 50, 92].

В исследовании [100] ретроспективно проанализированы 102 пациента grade 1/2 НЭО ЖКТ с доступными исходными или последовательными уровнями хромогранина А из Национальной университетской больницы Ченг Кунг, чтобы оценить связь между уровнем циркулирующего хромогранина А и степенью дифференцировки опухоли, общей выживаемостью и прогнозом ответа опухоли. Исходные уровни хромогранина А были связаны со стадией и полом. Более высокие исходные уровни хромогранина А были связаны с худшей общей выживаемостью. Результаты данного исследования показывают, что хромогранин А может быть прогностическим маркером опухолевой нагрузки, общей выживаемости и прогрессирования опухоли у пациентов с НЭО ЖКТ.

Корреляция выживаемости уровня хромогранина А и прогноза пациентов исследовалась и на азиатской популяции пациентов [69] Ретроспективно были включены 60 пациентов с распространенными НЭО ЖКТ, получавших лечение в медицинском центре в период с апреля 2010 по апрель 2013 года. Уровень хромогранина А в плазме анализировали на корреляцию с клиническим исходом пациента и опухолевым ответом. Процентные изменения в парных тестах хромогранина А ( $\Delta$ CgA) более 17% могут предсказать частичный ответ или стабилизацию заболевания от прогрессирующего заболевания с чувствительностью 91,2% и специфичностью 82,9%.

Группа авторов из Нидерландов занималась изучением факторов неблагоприятного прогноза НЭО тонкой кишки [95]. В период с января 2000 по июнь 2016 гг. было включено 400 пациентов с НЭО тонкой кишки G1 и G2. Анализ факторов негативного прогноза позволил сделать вывод о том, что индекс Ki-67 $\geq$ 10, неизвестная первичная опухоль, хромогранин А >6xВГН и повышенные печеночные тесты были идентифицированы, как независимые предикторы ухудшения специфической для заболевания выживаемости.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика больных

Под нашим наблюдением находились 298 пациентов с диагнозом «Нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)», получавшие лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с января 2015 по декабрь 2021 года. Дата окончательной оценки базы данных (срез) – 01.04.2021.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возможность подписать форму добровольного информированного согласия на участие в данном исследовании.
2. Возраст – старше 18 лет.
3. Верифицированная нейроэндокринная опухоль органов желудочно-кишечного тракта.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наличие декомпенсированного или любого другого сопутствующего заболевания, оказывающего значимое влияние на выживаемость пациента и ограничивающее выбор метода лечения.

Распределение больных по полу и возрасту (согласно классификации возрастных групп ВОЗ, 2016) представлены в таблице 1.

В исследуемой когорте больных женщин было значимо больше – 182 (61,08%), чем мужчин – 116 (38,93%) ( $p < 0,0001$ ). При анализе возраста пациентов, следует отметить, что среди всех возрастных групп преобладали пациенты пожилого (60-74 года по классификации ВОЗ, 2016) – 136 (45,64%) ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 1 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по полу и возрасту

Возраст	Пол	
	мужчины, абс. (%)	женщины, абс. (%)
18-44 года (молодой возраст)	18 (6,04%)	25 (8,39%)
45-59 лет (средний возраст)	25 (8,39%)	50 (16,78%)
60-74 года (пожилой возраст)	54 (18,12%)	82 (27,52%)
75-90 лет (старческий возраст)	16 (5,36%)	25 (8,39%)
старше 90 лет (долгожители)	3 (1,01%)	0
Итого:	116 (38,93%)	182 (61,08%)

У всех пациентов на этапе первичной диагностики был верифицирован нейроэндокринный характер злокачественного поражения органов ЖКТ. У большинства пациентов – 98 (32,89%) – первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе ( $p=0,0081$ ), у 69 (23,15%) пациентов первично был поражен желудок, у 68 (22,82%) – тонкая кишка. Другие отделы ЖКТ поражались значительно реже: прямая кишка первично была поражена у 16 (5,37%) пациентов, двенадцатиперстная кишка – у 13 (4,36%) пациентов, червеобразный отросток – у 12 (4,03%) пациентов, толстая кишка – у 11 (3,69%) больных. Отдельно следует отметить, что у 11 (3,69%) пациентов локализацию первичного опухолевого очага выяснить не удалось.

Всем пациентам, после верификации процесса и инструментального обследования по всем системам и органам, произведено стадирование опухолевого процесса по классификации TNM, 7-я редакция. Учитывая существующие клинические рекомендации, стадирование по системе TNM осуществлялось в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

Распределение пациентов по каждому дескриптору представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по системе TNM (7-я редакция)

T	Количество, абс. (%)
1	90 (30,2%)
2	88 (29,53%)
3	55 (18,46%)
4	40 (13,42%)
Не определено	25 (8,39%)
N	Количество, абс. (%)
0	151 (50,67%)
1	93 (31,21%)
2	43 (14,43%)
3	1 (0,34%)
X	10 (3,36%)
M	Количество, абс. (%)
0	187 (62,75%)
1	111 (37,25%)

При первичной постановке диагноза у большинства пациентов первичный опухолевый очаг укладывался в категории T1 – 90 (30,20%) пациентов ( $p=0,0008$ ) и T2 – 88 (29,53%) пациентов ( $p=0,0016$ ). У 55 (18,46%) пациентов первичный опухолевый очаг был расценен как T3, а у 40 (13,42%) больных как T4. У 25 (8,39%) пациентов определение дескриптора T было невозможно в связи с проведением первичного хирургического вмешательства в стационарах неонкологического профиля и отсутствием данных в первичной медицинской документации больных.

У большинства пациентов – 151 (50,67%) – при первичной постановке диагноза поражения регионарных лимфатических узлов выявлено не было ( $p<0,0001$ ). У 93 (31,21%) больных поражение регионарного лимфатического аппарата соответствовало критерию N1. А регионарное поражение в объеме N2 было зарегистрировано только у 43 (14,43%) пациентов ( $p<0,0001$ ). Только



у 1 (0,34%) пациента поражение регионарных лимфатических узлов было расценено как Т3. А у 10 (3,36%) больных поражение регионарного лимфатического аппарата на первичном этапе оценено не было.

Проведенное комплексное обследование позволило выявить у 111 (37,25%) больных наличие отдаленных метастазов; 187 (62,75%) пациентов признаков диссеминации процесса не имели ( $p < 0,0001$ ).

## 2.2 Методы исследования

Все пациенты, включенные в клиническое исследование, на первичном этапе диагностики и постановки окончательного клинического диагноза, были комплексно обследованы в следующем объеме:

Общие методы обследования больных, включенных в исследование:

1. Оценка соответствия пациентки критериям включения в исследование.
2. Сбор анамнестических данных.
3. Исследование цельной крови для определения гемоглобина, числа эритроцитов, числа тромбоцитов, числа лейкоцитов, лейкоцитарной формулы с подсчетом нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов, произведено определение скорости оседания эритроцитов – клинический анализ крови. Исследование проведено на многопрофильном анализаторе фирмы «Abbott Diagnostic», США: Cell-Dyn 3700 SL.
4. Исследование сыворотки крови для определения уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, белка общего, билирубина общего, креатинина, глюкозы – биохимический анализ крови. Исследование проведено на многопрофильном анализаторе фирмы «Abbott Diagnostic», США: Architect c 8000.
5. Физикальный осмотр (по органам и системам) и выявление сопутствующих заболеваний и состояний.

Специализированные методы обследования больных, включенных в исследование:

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфатических узлов, брюшной полости и малого таза.
2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки на аппарате.
3. Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (с внутривенным усилением) на аппарате.
4. Морфологическое исследование опухолевой ткани с целью верификации опухолевого процесса и определения степени его дифференцировки.
5. Иммуногистохимическое исследование образца опухолевой ткани с целью оценки индекса пролиферации – Ki-67.
6. Анализ крови с целью определения уровня:
  - серотонина сыворотки крови;
  - хромогранина сыворотки крови.
7. Анализ мочи для определения уровня 5-оксинолукусусной кислоты.
8. Секвенирование нового поколения (NGS) образца опухолевой ткани.

### ***2.2.1 Методы морфологического исследования***

Для верификации опухолевого процесса применяли гистологическое исследование операционного материала.

Гистологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Послеоперационный материал в операционной фиксировался в 3% растворе формалина и доставлялся в патологоанатомическое отделение, где регистрировался в установленном порядке. Продолжительность этапа фиксации

в среднем составляла 24 часа. По истечении суток материал изымали из раствора формалина, промывали в проточной воде, высушивали на фильтровальной бумаге и заливали парафином (парафиновый метод заливки). Залитый парафином материал помещали в термостат и выдерживали 24 часа при температуре 37 °С по целью равномерного и полного пропитывания тканевого образца парафином. После завершения данного этапа – этапа проводки материала – из готового парафинового блока с помощью микротомы приготавливали гистологические срезы, толщиной не более 10-15 мкм. Срезы должны быть хорошо расплавлены, без образования складок и разрывов. Полученные срезы наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. На данном этапе необходимо следить, чтобы окраска срезов была равномерной, с четким дифференцированием различных структур. Полученные срезы должны быть хорошо просветлены.

Готовые гистологические препараты подвергались микроскопическому исследованию: обзорный осмотр проводили под увеличением, кратным 5-10, а прицельный – под увеличением, кратным 25-40.

После верификации диагноза «нейроэндокринная опухоль органов желудочно-кишечного тракта» с помощью морфологического исследования была определена степень злокачественности опухолевого процесса, имеющая для рассматриваемой нозологии важное прогностическое значение. Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки опухолевого процесса представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по степени злокачественности опухолевого процесса

G	Количество, абс. (%)
1	144 (48,32%)
2	115 (38,59%)
3	39 (13,09%)

Опухоль большинства пациентов была степень злокачественности G1 – 144 (48,32%) образца, или G2 – 115 (38,59%). Только у 39 (13,09%) больных при морфологическом исследовании степень злокачественности была определена как G3 ( $p < 0,00001$ ).

### ***2.2.2. Иммуногистохимическое исследование образца опухолевой ткани с целью определения уровня пролиферации***

С целью определения уровня пролиферативной активности опухоли, оцениваемой с помощью анализа экспрессии Ki-67, больных рассматриваемой когорты, произведено иммуногистохимическое исследование образца опухолевой ткани.

Материал поступал в лабораторию для иммуногистохимического исследования в виде парафиновых блоков.

При микроскопическом исследовании выбирался наиболее подходящий блок, содержащий опухолевую ткань. С данного блока нарезались срезы толщиной 4 микрон, которые помещали на стёкла с поли-L-лизиновым покрытием. Срезы подсушивались, депарафинировались и подвергались демаскировке антигенов при помощи цитратного буфера в условиях водяной бани,  $t=95\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 30 минут. После чего они остывали при комнатной температуре и промывались трис-буфером с твином. Каждый срез обводился парафиновым карандашом, после чего осуществлялось ингибирование эндогенной пероксидазы 3% перекисью водорода в течение 20 минут. Затем на каждый срез наносилось антитело (Клон SP6, антитела кроличьи, моноклональные, разведение 1:200, фирма производитель LabVision), экспозиция длилась 1 час на термостоліке в условиях «водяной бани» при температуре  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Для визуализации реакции антиген-антитело применялась полимерная система детекции EnVision компании DAKO, в качестве хромогена

использовался диаминобензидин. Контрокрашивание ядер осуществлялось при помощи гематоксилина Майера. После каждого из этапов до окрашивания диаминобензидином стекла со срезами промывались в трис-буфере с твином pH 7,1 фирмы BioOptica. Стекла заключались в среду BioMount фирмы BioOptica.

Оценка проводилась в проценте (%) позитивно окрашенных клеток в представленном образце.

### ***2.2.3. Секвенирование нового поколения (NGS) образца опухолевой ткани***

С целью определения в опухолевом материале следующих генов – ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11, TP53, POLE, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIK3CA, MET ex14, BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27, KIT, PDGFRA, P13Ca использовался метод секвенирования нового поколения (NGS).

Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche») и рекомендуемых производителем реактивов. Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»).

Биоинформационный анализ осуществлялся следующим образом:

1. Удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством прочтения.
2. Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) при помощи алгоритма BWA-MEM.
3. Проверка качества исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.
4. Поиск нуклеотидных вариаций для герминальных мутаций с помощью GATK HaplotypeCaller + UnifiedGenotyper (с получением объединенного VCF-файла).

5. Поиск нуклеотидных вариаций для соматических мутаций с помощью Mutect2 + Strelka (с получением объединенного VCF-файла).

6. Поиск структурных вариаций с помощью Lumpy и Manta (с получением объединенного VCF-файла и генерированием визуальных данных для валидации результатов анализа).

7. Обработка VCF-файлов с помощью программы SnpSift (критерий фильтрации – глубина прочтения более 10).

8. Аннотирование с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC/gnomAD, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen), Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional), базы данных BIC.

### 2.3 Методы лечения больных

Согласно действующим на момент включения пациентов в данное клиническое исследование рекомендациям, всем больным было выбрано оптимальное (с обязательным учетом стадии заболевания) инициальное лечение. Распределение больных по методу лечения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по методу инициального лечения

Вид инициального лечения	Количество, абс. (%)
Хирургическое лечение	239 (80,20%)
Лекарственная терапия	53 (17,79%)
Симптоматическая терапия	3 (1,01%)
Наблюдение	3 (1,01%)

Большинство пациентов с НЭО ЖКТ получили хирургическое лечения как основной этап после верификации опухолевого процесса и установки клинического диагноза: доля пациентов, которые на первом этапе лечения были прооперированы составила 80,20% (239/298;  $p < 0,00001$ ). Лекарственную терапию как вариант инициального лечения получили 53/298 пациентов (17,79%). Пациентов, которые получили только симптоматическую терапию или динамическое наблюдение было значительно меньше: их доля составила 1,01% (3/298) и 1,01% (3/298) соответственно ( $p < 0,00001$ ).

Несмотря на тот факт, что хирургический метод явился основным методом инициального лечения, характер проведенного оперативного вмешательства не всегда был радикальным (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ, получивших хирургическое лечение, по объему проведенного вмешательства

Объем оперативного вмешательства	Количество, абс. (%)
Радикальная операция	177 (74,06%)
Циторедуктивное хирургическое лечение	55 (23,01%)
Эксплоративная лапаротомия	7 (2,93%)

Анализируя объем хирургического вмешательства на инициальном этапе, можно выявить следующие закономерности: радикальное хирургическое лечение было проведено у 74,06% (177/239) пациентов, циторедуктивное хирургическое лечение было выполнено у 23,01% (55/239) пациентов. А 2,93% (7/239) пациентов была произведена только эксплоративную лапаротомию.

Те пациенты, которым выполнить хирургическое лечение, не удалось, в рамках 1 линии получили лекарственную терапию аналогами соматостатинов, противоопухолевыми цитостатиками или их комбинации. Распределение больных, получивших лекарственную терапию как вариант инициального лечения, по виду лечения, представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ, получивших лекарственное лечение, по виду терапии

Вид лекарственной терапии	Количество, абс. (%)
Аналоги соматостатина	15 (28,3%)
Пероральные фторпимидины	6 (11,32%)
Интерферон альфа + аналоги соматостатина	6 (11,32%)
Интерферон альфа	6 (11,32%)
EP	4 (7,55%)
Аналоги соматостатина + пероральные фторпимидины	3 (5,66%)
FOLFOX	3 (5,66%)
Препараты платины	1 (1,89%)
Аналоги соматостатина + этопозид	1 (1,89%)
GP	1 (1,89%)
Другое	7 (13,21%)

Аналоги соматостатина на инициальном этапе лечения использовались у большинства пациентов – 28,30% (15/53) ( $p=0,0554$ ). Пероральные фторпимидины (тегафур, капецитабин), интерферон альфа в сочетании с аналогами соматостатина и интерферон альфа в монорежиме были применены для шести пациентов каждый, получив долю – 11,32% (6/53) для каждого из представленных методов лекарственного лечения. 4 пациента (7,55% (4/53)) получили в качестве первого этапа лечения режим EP (этопозид + препарат платинового ряда). Три пациента получили аналоги соматостатина в сочетании с пероральными фторпиримидинами (5,66% (3/53)). Оставшиеся три вида лекарственной терапии были применены в отношении одного пациента каждый, а именно: препараты платины, аналоги соматостатина в сочетании с этопозидом, режим GP (гемцитабин + цисплатин), составив долю 1,89% (1/53). У 13,21% (7/53) пациентов отсутствует информация о схеме лекарственной терапии в первичной документации.



### Глава 3

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ СОГЛАСНО РЕГИСТРУ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

### 3.1 Общая характеристика больных

Под нашим наблюдением находилось 298 пациентов с диагнозом «Нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)», получавшие лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с января 2015 по декабрь 2020 года.

При анализе базы данных наблюдаются следующие особенности – в исследуемой когорте больных женщин было значимо больше – 182 (61,08%), чем мужчин – 116 (38,93%),  $p < 0,0001$ . Среди всех возрастных групп преобладала доля пациентов пожилого возраста (60-74 года по классификации ВОЗ, 2016 г.) – 136 (45,64%),  $p < 0,0001$ .

Распределение больных по полу и возрасту (согласно классификации возрастных групп ВОЗ, 2016 г.) представлены в таблице 7.

У всех пациентов на этапе первичной диагностики был верифицирован нейроэндокринный характер злокачественного поражения органов ЖКТ (таблица 8).

Таблица 7 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по полу и возрасту (n=298)

Возраст	Пол	
	мужчины, абс. (%)	женщины, абс. (%)
18-44 года (молодой возраст)	18 (6,04%)	25 (8,39%)
45-59 лет (средний возраст)	25 (8,39%)	50 (16,78%)
60-74 года (пожилой возраст)	54 (18,12%)	82 (27,52%)
75-90 лет (старческий возраст)	16 (5,36%)	25 (8,39%)
старше 90 лет (долгожители)	3 (1,01%)	0
Итого:	116 (38,93%)	182 (61,08%)

Таблица 8 – Распределение согласно локализации первичной опухоли (n=298)

Локализация первичной опухоли	Количество, абс. (%)
Поджелудочная железа	98 (32,89%)
Желудок	69 (23,15%)
Тонкая кишка	68 (22,82%)
Прямая кишка	16 (5,37%)
Двенадцатиперстная кишка	13 (4,36%)
Червеобразный отросток	12 (4,03%)
Толстая кишки	11 (3,69%)
Неясная первичная локализация	11 (3,69%)

У большинства пациентов – 98 (32,89%) – первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе ( $p=0,0081$ ), у 69 (23,15%) – в желудке, у 68 (22,82%) – в тонкой кишке. Поражение других отделов ЖКТ встречалось значительно реже: прямая кишка первично была поражена у 16 (5,37%) пациентов, двенадцатиперстная кишка – у 13 (4,36%), червеобразный отросток – у 12 (4,03%), толстая кишка – у 11 (3,69%) больных. Следует отметить, что у 11 (3,69%) пациентов локализацию первичного опухолевого очага выяснить

не удалось, однако, гистологический и ИГХ-портрет опухоли свидетельствует о том, что опухоль происходит из ЖКТ.

Всем пациентам после верификации заболевания и инструментального обследования степени распространенности заболевания, проводилось стадирование по классификации TNM (7/8-я редакция). Учитывая существующие клинические рекомендации, стадирование по системе TNM осуществлялось в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

Распределение пациентов по каждому дескриптору представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение нейроэндокринных опухолей ЖКТ по системе TNM (7/8-я редакция) (n=298)

T	Количество, абс. (%)
1	90 (30,2%)
2	88 (29,53%)
3	55 (18,46%)
4	40 (13,42%)
x (не определено)	25 (8,39%)
N	Количество, абс. (%)
0	151 (50,67%)
1	93 (31,21%)
2	43 (14,43%)
3	1 (0,34%)
x (не определено)	10 (3,36%)
M	Количество, абс. (%)
0	187 (62,75%)
1	111 (37,25%)

При постановке диагноза у большинства пациентов первичный опухолевый очаг укладывался в категории T1 – 90 (30,20%) пациентов

( $p=0,0008$ ) и T2 – 88 (29, 53%) пациентов ( $p=0,0016$ ). У 55 (18,46%) пациентов первичный опухолевый очаг был расценен как T3, а у 40 (13,42%) больных как T4. У 25 (8,39%) пациентов определение дескриптора T было невозможно в связи с проведением первичного хирургического вмешательства в стационарах неспециализированного профиля и отсутствием данных в первичной медицинской документации больных.

У большинства пациентов – 151 (50,67%) поражения регионарных лимфатических узлов не было выявлено ( $p<0,0001$ ). У 93 (31,21%) больных поражение регионарного лимфатического аппарата соответствовало критерию N1. Регионарное поражение в объеме N2 было зарегистрировано только у 43 (14,43%) пациентов ( $p<0,0001$ ), а у 1 (0,34%) пациента – N3. У 10 (3,36%) больных поражение регионарных лимфоузлов на первичном этапе оценено не было.

Проведенное комплексное обследование позволило выявить у 111 (37,25%) больных наличие отдаленных метастазов; у 187 (62,75%) пациентов признаков диссеминации процесса не выявлено ( $p<0,0001$ ).

После морфологической верификации диагноза у всех пациентов была определена степень злокачественности опухолевого процесса, имеющая для рассматриваемой нозологии важное прогностическое и предиктивное значение. Распределение больных в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение больных НЭО ЖКТ по степени злокачественности опухоли (n=298)

G	Количество, абс. (%)
1	144 (48,32%)
2	115 (38,59%)
3	39 (13,09%)

Большинство опухолевых образцов большинства пациентов была степень злокачественности G1 – 144 (48,32%) образца или G2 – 115 (38,59%). Только

у 39 (13,09%) больных при морфологическом исследовании степень злокачественности G3 ( $p < 0,00001$ ).

При обследовании больных в рамках первичного приема в условиях ГКОД, всем больным произведена оценка наличия болевого синдрома, связанного с основным заболеванием (таблица 11).

Таблица 11 – Наличие болевого синдрома у больных НЭО ЖКТ (на момент первичной постановки диагноза) (n=298)

Болевой синдром	Количество, абс. (%)
Отсутствует	140 (46,98%)
Наличие болевого синдрома	158 (53,02%)
периодические боли	99 (62,66%)
постоянные боли	59 (37,34%)

У 158 (53,02%) больных на момент постановки диагноза НЭО ЖКТ было зарегистрировано наличие болевого синдрома, причем у большинства пациентов – 99 (62,66%) боли носили периодический характер, а 59 (37,34%) больных боль ощущали постоянно ( $p < 0,0001$ ).

А вот наличие признаков карциноидного синдрома на момент первичной постановки диагноза регистрировалось реже (таблица 12).

Таблица 3.6 – Наличие карциноидного синдрома у больных НЭО ЖКТ (на момент первичной постановки диагноза) (n=298)

Карциноидный синдром	Количество, абс. (%)
Отсутствует	257 (86,24%)
Наличие карциноидного синдрома	41 (13,76%)
приливы	21 (51,22%)
боли в животе	15 (36,59%)
диарея	35 (85,37%)

## Продолжение таблицы 12

Карциноидный синдром	Количество, абс. (%)
Количество симптомов	
один	18 (43,90%)
два	18 (43,90%)
три	5 (12,20%)

В исследуемой группе была оценена частота и выраженность карциноидного синдрома. У значимого большинства больных – 257 (86,24%) – на момент начала заболевания никаких проявлений карциноидного синдрома зарегистрировано не было ( $p < 0,0001$ ). Среди 41 (13,76%) приливы ощущали 21 (51,22%) пациент, боли в животе – 15 (36,59%), диареею – 35 (85,37%) больных. У 18 (43,90%) больных карциноидный синдром проявлялся только одним симптомом – приливами или диареей. У 18 (43,90%) было зарегистрировано сочетание двух симптомов: приливы и боли в животе были зарегистрированы у 2 (4,88%) пациентов, приливы в сочетании с диареей и боли в животе в сочетании с диареей – у 8 (19,51%) соответственно. У 5 (12,20%) пациентов на момент первичной диагностики НЭО ЖКТ карциноидный синдром проявлялся сочетанием всех трех симптомов. Проведенный нами анализ показал, что у больных НЭО ЖКТ на момент появления первых симптомов заболевания или выявления опухолевого процесса в ходе планового диспансерного обследования, наличие карциноидного синдрома является редкостью.

### 3.2 Характеристика проведенного лечения

Распределение больных по методу лечения представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по методу инициального лечения (n=298)

Вид инициального лечения	Количество, абс. (%)
Хирургическое лечение	239 (80,20%)
Лекарственная терапия	53 (17,78%)
Симптоматическая терапия	3 (1,01%)
Наблюдение	3 (1,01%)
Всего	298 (100%)

Большинству пациентов с НЭО ЖКТ было проведено хирургическое лечение в качестве основного после верификации опухолевого процесса и установки клинического диагноза: доля пациентов, которые на первом этапе лечения были прооперированы, составила 80,20% ( $p < 0,00001$ ). Эти данные коррелируют с таблицей 9, что говорит о том, что выявление опухолей на ранней стадии позволяет выполнить на первом этапе хирургическое лечение. Лекарственную терапию первым этапом лечения получили 53 (17,78%) пациента. Тех, кто получил только симптоматическую терапию или динамическое наблюдение, было значительно меньше: их доля составила 1,01% (3/298) и 1,01% (3/298), соответственно ( $p < 0,00001$ ).

Несмотря на тот факт, что хирургический метод явился основным методом инициального лечения, характер проведенного оперативного вмешательства не всегда был радикальным (таблица 14).

Таблица 14 – Распределение больных НЭО ЖКТ, получивших хирургическое лечение, по виду проведенного вмешательства (n=239)

Объем оперативного вмешательства	Количество, абс. (%)
Радикальная операция	177 (74,06%)
Циторедуктивное хирургическое лечение	55 (23,01%)
Эксплоративная лапаротомия	7 (2,93%)
Всего	239 (100%)

Согласно проанализированным данным, радикальное хирургическое лечение было проведено у 177 (74,06%) из 239 пациентов, циторедуктивное хирургическое вмешательство – у 55 (23,01%). Только эксплоративная лапаротомия выполнена у 7 (2,93%) пациентов.

Те пациенты, которым выполнить хирургическое лечение не удалось, в рамках первой линии получили лекарственную терапию аналогами соматостатина, противоопухолевыми цитостатиками или их комбинациями. Распределение больных по схемам первой линии лекарственной терапии в качестве первичного лечения представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Распределение больных НЭО ЖКТ по схемам 1 линии терапии и степени дифференцировки

Схемы лекарственной терапии	Количество, абс. (%)	G1 (12)	G2 (27)	G3 (14)
Аналоги соматостатина	15 (28,3%)	8 (66,7%)	14 (51,9%)	2 (14,3%)
Пероральные фторпипимидины	6 (11,32%)	–	4 (14,8%)	2 (14,3%)
Интерферон альфа + аналоги соматостатина	6 (11,32%)	2 (16,6%)	2 (7,4%)	3 (21,5%)
Интерферон альфа	6 (11,32%)	–	–	–
EP	4 (7,55%)	–	1 (3,7%)	3 (21,5%)
Аналоги соматостатина + пероральные фторпипимидины	3 (5,66%)	–	–	–
FOLFOX	3 (5,66%)	–	2 (7,4%)	1 (7,1%)
Препараты платины (монотерапия)	1 (1,89%)	–	–	1 (7,1%)
Аналоги соматостатина + этопозид	1 (1,89%)	–	–	–
GP	1 (1,89%)	–	–	1 (7,1%)
Другое	7 (13,21%)	2 (16,7%)	4 (14,8%)	1 (7,1%)

Аналоги соматостатина на первом этапе специализированного лечения были назначены у большинства пациентов – 15 (28,30%),  $p=0,0554$ . Пероральные фторпипимидины (тегафур, капецитабин), интерферон альфа



в сочетании с аналогами соматостатина и интерферон альфа в монорежиме были назначены у шести пациентов, соответственно каждой схеме, составив долю – 11,32% (6/53). Четыре пациента (7,55% (4/53)) получили в качестве первого этапа лечения режим EP (этопозид + препарат платинового ряда). Три пациента получили аналоги соматостатина в сочетании с пероральными фторпиримидинами – 5,66% (3/53). Оставшиеся три вида лекарственной терапии были назначены каждый у одного пациента, а именно препараты платины, аналоги соматостатина в сочетании с этопозидом, режим GP (гемцитабин + цисплатин), составив долю 1,89% (1/53) для схем терапии, соответственно. У 7/53 (13,21%) пациентов отсутствовала информация о назначенной схеме системной терапии в первичной документации.

Медиана ОВ больных НЭО ЖКТ на момент среза данных не достигнута (рисунок 1).

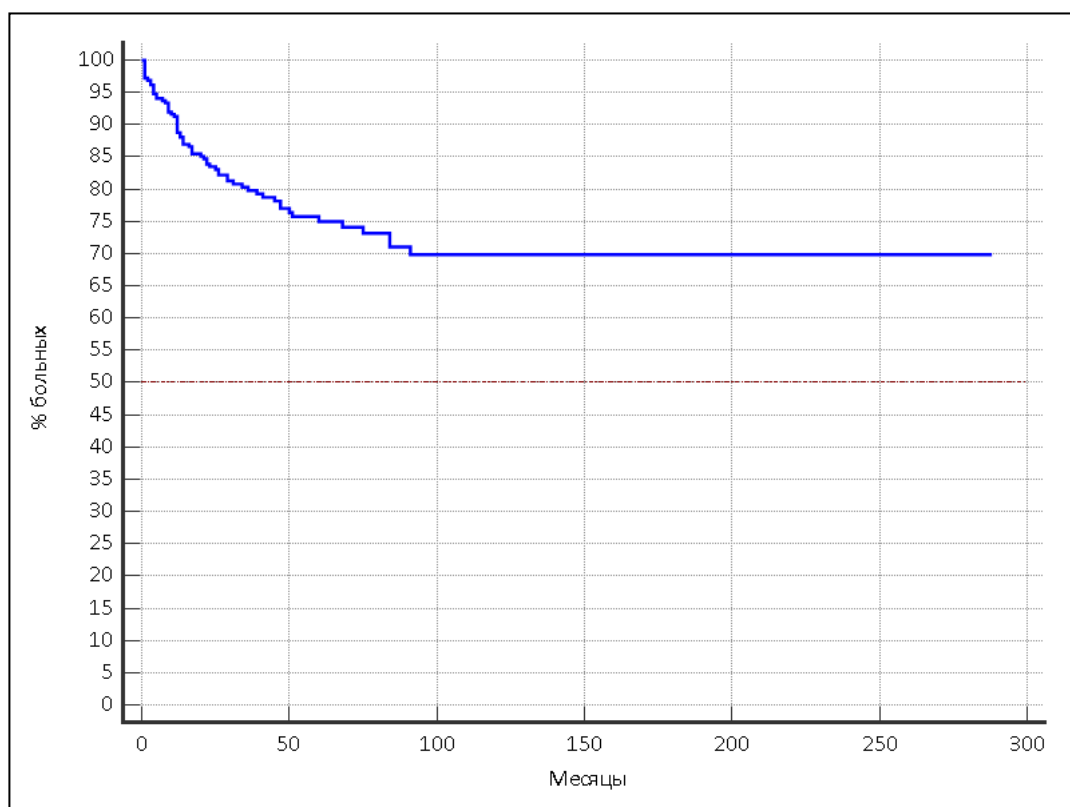


Рисунок 1 – Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ

Средняя продолжительность жизни больных рассматриваемой когорты составила  $210,40 \pm 8,51$  месяцев (95% ДИ 193,72-227,08).

Медиана ВВП больных НЭО ЖКТ на момент среза данных представлена на рисунке 2.

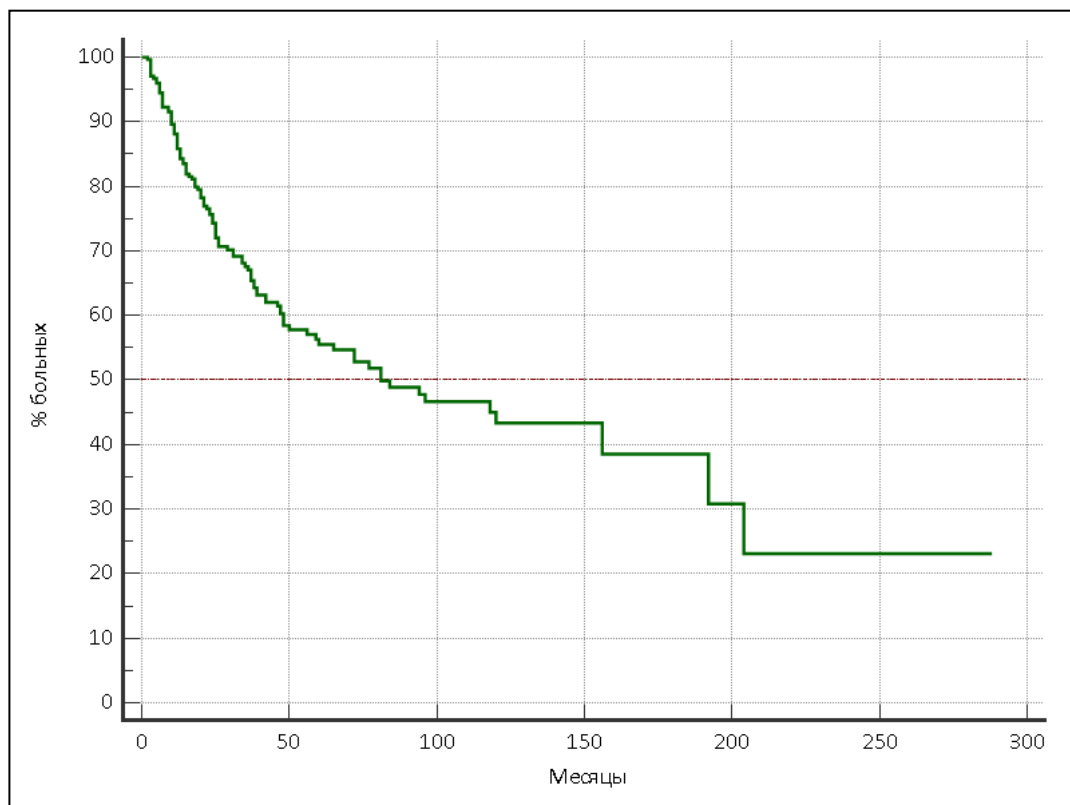


Рисунок 2 – Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ

Медиана ВВП в рассматриваемой когорте больных составила 81,00 месяц (95% ДИ 59,00-156,00).

При анализе влияния клинико-морфологических факторов заболевания на показатели выживаемости больных были получены следующие результаты.

Анализ влияния степени злокачественности опухоли на показатель общей выживаемости больных НЭО ЖКТ представлена на рисунке 3.

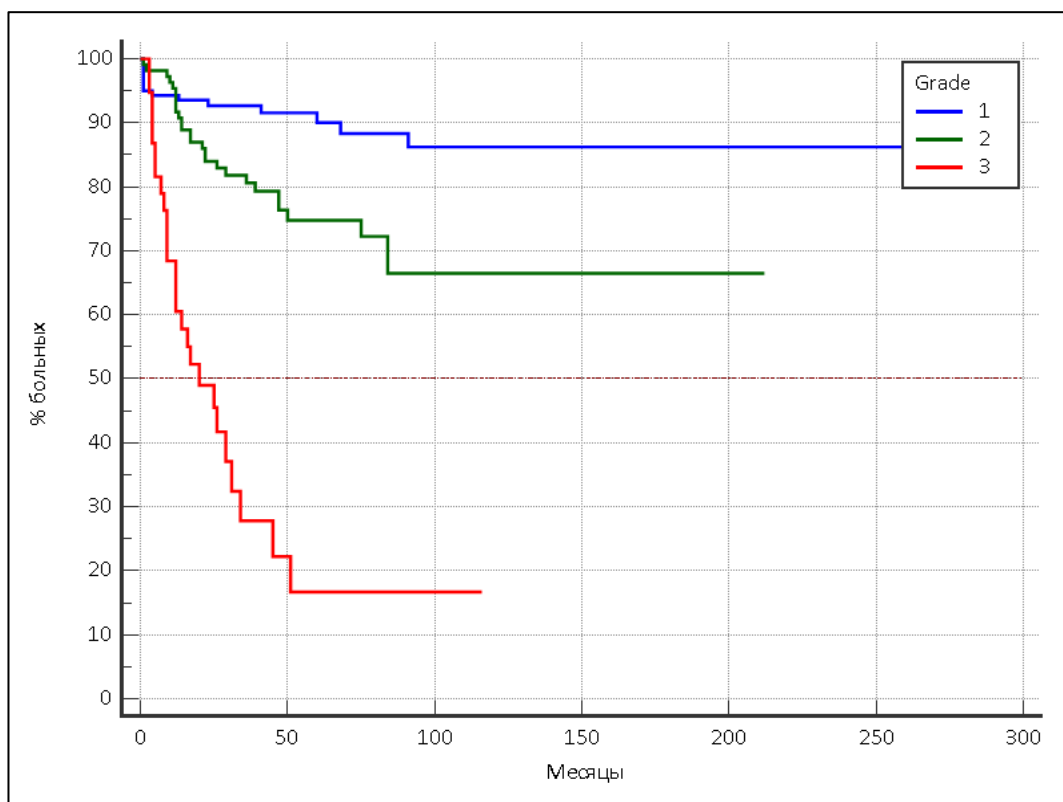


Рисунок 3 – Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от степени злокачественности опухоли

Медиана ОВ больных, опухоль которых соответствует степени злокачественности G1, на момент среза данных не достигнута и значимо ( $p < 0,0001$ ) превышает медиану ОВ больных с G2 (HR=0,39, 95% ДИ 0,24-0,65), которая на момент среза данных также не достигнута) и G3, которая составила 20,0 месяцев (95% ДИ 12,00-31,00) (HR=0,09, 95% ДИ 0,04-0,21). Самой неблагоприятной группой являются больные, опухоль которых имеет степень злокачественности G3, поскольку показатель их ОВ значимо ( $p < 0,0001$ ) хуже как показателя ОВ больных с G1, так и ОВ больных с G2 НЭО ЖКТ (HR=4,48, 95% ДИ 1,81-11,07).

В отношении оценки влияния степени злокачественности опухолевого процесса на показатель выживаемости без прогрессирования больных НЭО ЖКТ прослеживается аналогичная тенденция (рисунок 4).

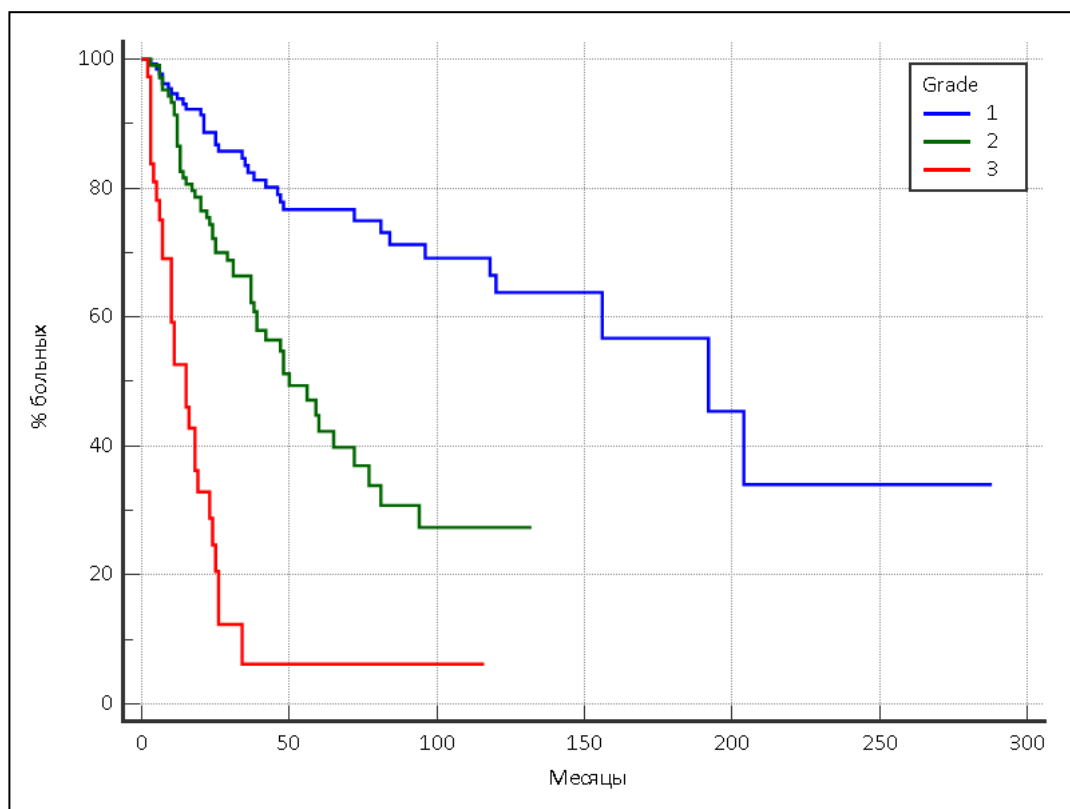


Рисунок 4 – Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от степени злокачественности опухоли

Медиана ВБП больных, опухоль которых имеет степень злокачественности G1, составила 192,0 месяцев (95% ДИ 156,0-204,0) и значимо (на 142,0 месяца) превысила медиану ВБП больных с G2, где она составила всего 50,0 месяцев (95% ДИ 38,0-72,0) (HR=0,40, 95% ДИ 0,27-0,59) ( $p<0,0001$ ). У больных, опухоль которых имела степень злокачественности G3, медиана ВБП составила всего 15,0 месяцев (95% ДИ 10,0-19,0), а риск развития прогрессирования заболевания был самым высоким, даже при сравнении с больными, опухоль которых соответствовала G 2 (HR=3,59, 95% ДИ 1,53-8,41) ( $p<0,0001$ ).

Влияние локализации первичного опухолевого очага на показатель ОВ больных НЭО ЖКТ представлена на рисунке 5.

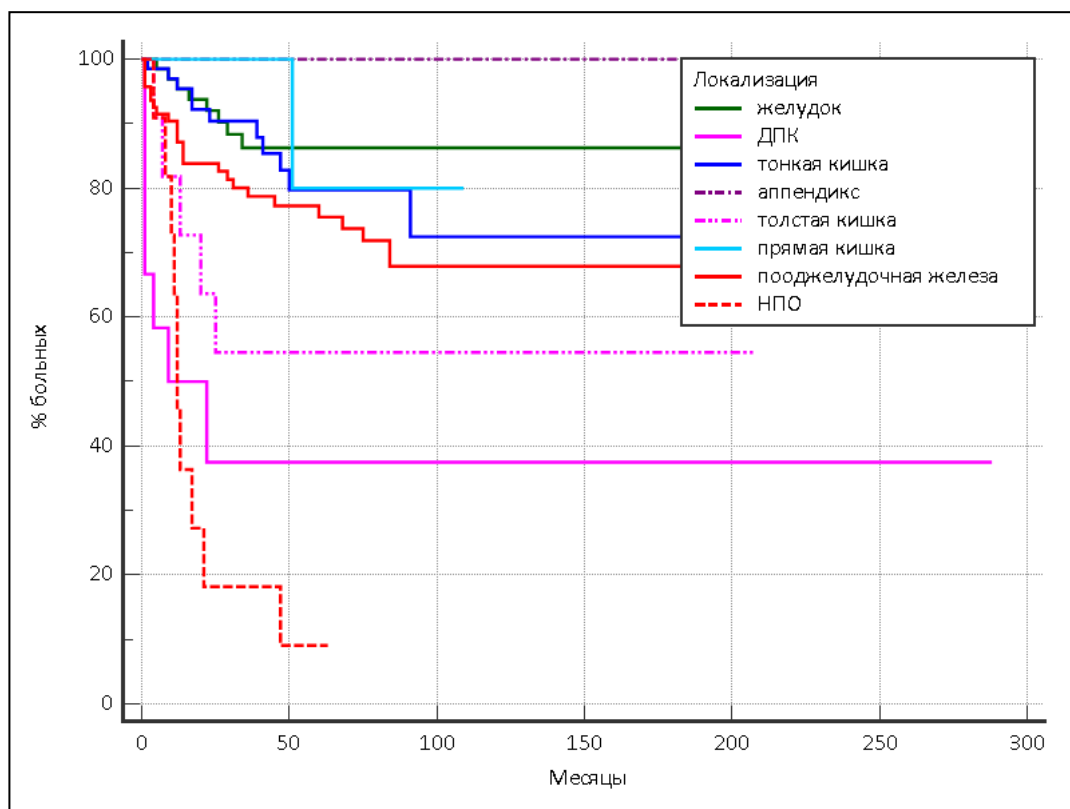


Рисунок 5 – Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от локализации первичного опухолевого очага

Локализация первичной опухоли в области двенадцатиперстной кишки (ДПК) и НЭО без выявленного первичного очага оказались факторами, негативно влияющими на показатель ОВ больных. Медиана ОВ больных, первичный опухолевый очаг у которых определить так и не удалось (НПО), составила 12,0 месяцев и была значимо ( $p < 0,0001$ ) меньше всех остальных групп (за исключением больных, опухоль которых локализовалась в области ДПК) ( $HR=6,16$ , 95% ДИ 1,20-31,68). Медиана ОВ больных, первичный опухолевый очаг у которых локализовался в области ДПК, оказалась равной только 9,0 месяцам (95% ДИ 1,0-22,0) и значимо отличалась от медианы ОВ больных, с первичными опухолевыми очагами других первичных локализаций ( $HR=7,03$ , 95% ДИ 1,28-38,76). У остальных подгрупп больных НЭО ЖКТ медианы ОВ на момент среза данных не достигнуты.

Влияние локализации первичного опухолевого очага на показатель ВВП больных НЭО ЖКТ представлена на рисунке 6.

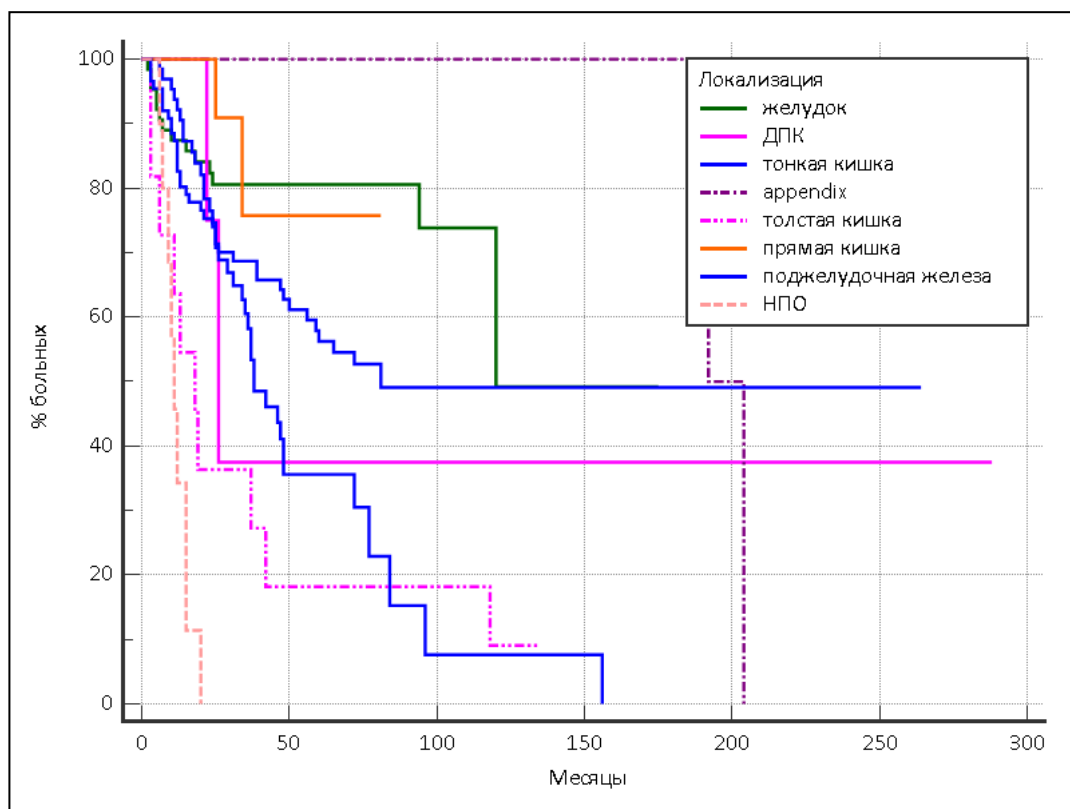


Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от локализации первичного опухолевого очага

На момент среза данных медиана ВБП не достигнута только в группе больных, первичный опухолевый очаг локализовался в области прямой кишки. Наибольшая медиана ВБП определена у больных, первичный опухолевый очаг у которых был локализован в области червеобразного отростка, где она составила 192,0 месяцев (95% ДИ 192,0-204,0) и значимо ( $p < 0,0001$ ) превысил медиану ВБП в группе больных с первичным очагом в области тонкой кишки (медиана ВБП 38,0 месяцев (95% ДИ 34,0-156,0);  $HR=0,25$ , 95% ДИ 0,10-0,64), толстой кишки (медиана ВБП 18,0 месяцев (95% ДИ 3,0-42,0);  $HR=0,13$ , 95% ДИ 0,03-0,51) и без выявленного первичного очага (медиана ВБП 11,0 (95% ДИ 6,0-20,0);  $HR=0,06$ , 95% ДИ 0,01-0,38). Медиана ВБП больных с НЭО желудка составила 120,0 месяцев (95% ДИ 120,0-120,0), НЭО поджелудочной железы – 81,0 месяцев (50,0-81,0), НЭО ДПК – 26,0 месяцев (95% ДИ 22,0-26,0).

Проведенное лечение, безусловно, оказывало значимое влияние на показатели выживаемости больных НЭО ЖКТ. Важное значение имел хирургический компонент лечения.

Влияние проведения хирургического лечения на показатель ОВ больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 7.

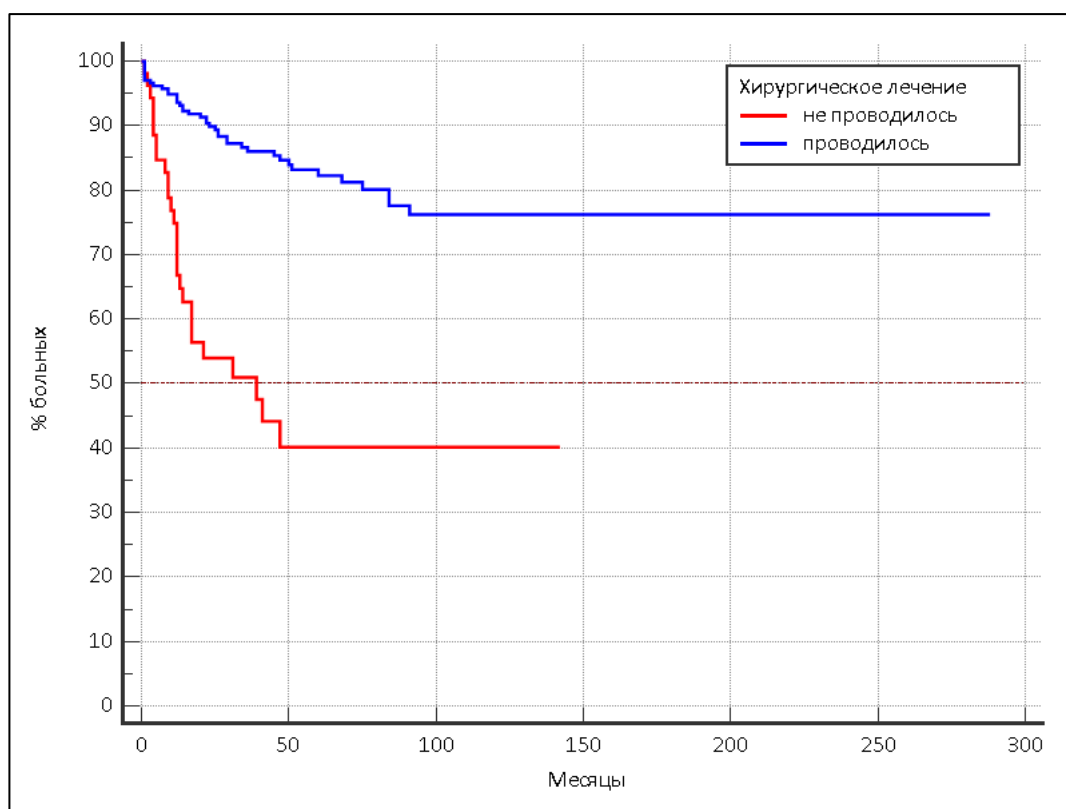


Рисунок 7 – Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от проведения хирургического этапа лечения

Медиана ОВ больных, которым было проведено хирургическое лечение, на момент среза данных не достигнута (средняя ОВ составила  $228,49 \pm 8,80$  месяцев (95% ДИ 211,25-245,74), а риск смерти больных при проведении хирургического пособия значимо уменьшался:  $HR=0,09$ , 95% ДИ 0,04-0,19;  $p<0,0001$ , по сравнению с группой больных, в комплекс лечебных мероприятий которых хирургическое лечение не входило: медиана ОВ в этой подгруппе составила 39,0 месяцев (95% ДИ 13,0-47,0).

Влияние проведения хирургического лечения на показатель ВВП больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 8.

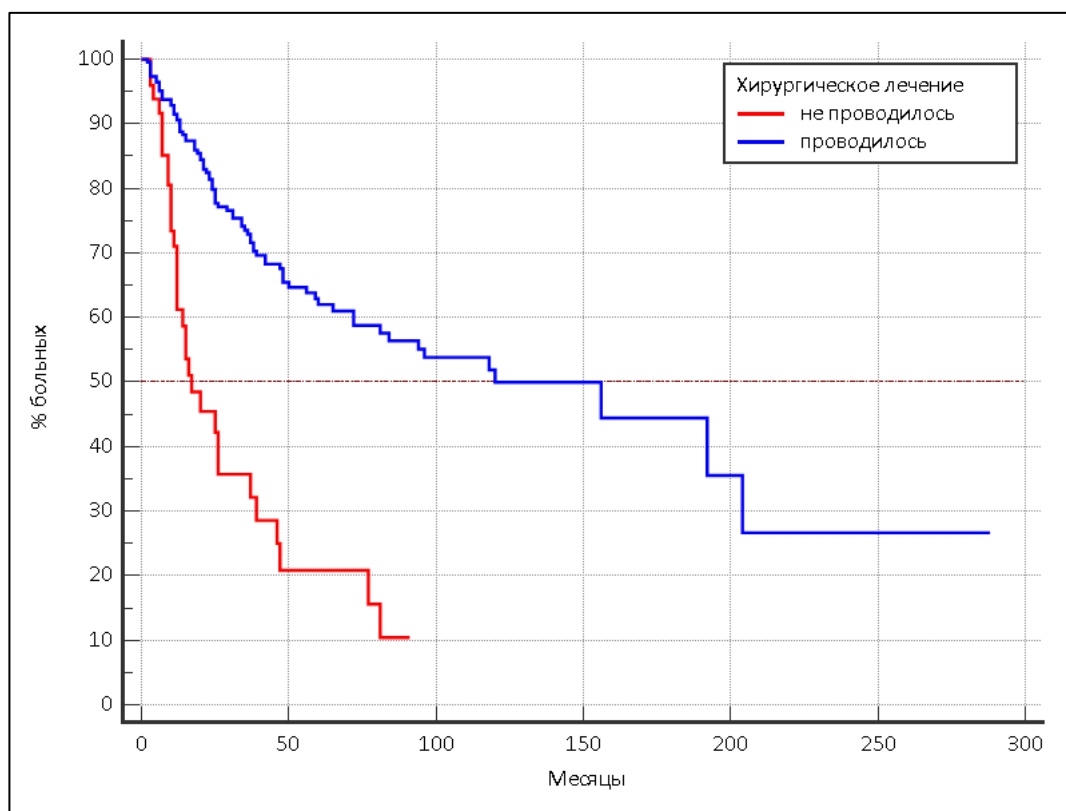


Рисунок 8 – Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от проведения хирургического этапа лечения

Медиана ВВП больных, в комплекс лечебных мероприятий которых был включен хирургический этап, составила 120,0 месяцев (95% ДИ 81,0-204,0), что на 103,0 месяца превысило медиану ВВП больных, которым хирургическое лечение не проводилось: медиана ВВП 17,0 месяцев (95% ДИ 12,0-37,0). Иными словами, проведение лечения значительно снижает риск прогрессирования НЭО ЖКТ: HR=0,12, 95% ДИ 0,07-0,23,  $p < 0,0001$  [2].



## Глава 4

# ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

### 4.1 Общая характеристика больных

Для определения прогностической роли факторов системного воспаления на течение НЭО ЖКТ нами было проведено проспективное исследование, в которое был включен 71 пациент с НЭО ЖКТ, лечившихся и наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2015 по 2021 гг. Все пациенты получали лечение согласно стандартным протоколам с 2015 по 2021 гг.

Основные критерии включения пациентов в планируемое исследование:

1. Возможность и согласие подписать форму добровольного информированного согласия на участия в исследовании.
2. Возраст пациентов – старше 18 лет.
3. Верифицированный морфологически диагноз «нейроэндокринная опухоль ЖКТ».

Основные критерии невключения пациентов в исследование:

1. Зарегистрированное наличие любого воспалительного процесса в организме пациента (как связанного с опухолевым процессом, так и не связанное с ним) в течение 14 дней до момента включения пациента в исследование.
2. Прием антибактериальных препаратов в течение 14 дней до момента включения пациента в исследование.

В исследуемой когорте было 25 мужчин (35,21%) и 46 женщин (64,79%). Возраст пациентов варьировал от 20 до 82 лет, средний возраст пациента

составил  $54,97 \pm 13,88$  лет (95% ДИ 51,69-58,26). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Абс., (%)
Общее количество больных	n=71
Пол:	
мужчины	25 мужчин (35,21%)
женщины	46 женщин (64,79%)
Возраст, средний (годы)	54,97 лет [20-82]
Стадия опухолевого процесса	
I	22 (31,88%)
II	6 (8,7%)
III	11 (15,94%)
IV	30 (43,48%)
Локализация первичного очага:	
желудок	11 (15,94%)
поджелудочная железа	21 (30,43%)
толстая кишка	15 (21,74%)
тонкая кишка	15 (21,74%)
БПО	7 (10,14%)
Степень злокачественности	
G1	28 (40,58%)
G2	29 (42,03%)
G3	12 (17,39%)
Ki-67, %: медиана [Q25-Q75], (мин.-макс.)	5,00 [2,00-14,50] (1,00-95,00)

Большинству пациентов 30 (43,48%) при первичном обращении была диагностирована IV стадия заболевания, у 22 (31,88%) пациентов I стадия. Стадия III была характерна для 11 (15,94%) случаев. Наиболее редко – 6 (8,7%) была диагностирована II стадия заболевания.

У большинства больных – 21 (30,43%) первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе, у 15 (21,74%) в тонкой кишке, у 15 (21,74%) в толстой кишке. Опухоли, локализованные в желудке, встречались в 11 (15,94%) случаев. У 7 (10,14%) – без первичного очага.

При иммуногистохимическом исследовании у большинства больных – 28 (40,58%) была выявлена степень злокачественности G1. Степень злокачественности G2 встречалась в 29 (42,03%) случаев. Наиболее редко – 12 (17,39%) встречалась степень злокачественности G3.

Уровень пролиферативной активности, измеряемый уровнем экспрессии Ki-67, варьировал от 1,00% до 95,00%. Медиана уровня экспрессии Ki-67 составила 5,00 [2,00-14,50].

#### **4.2 Оценка факторов системного воспаления**

Для оценки влияния на медиану выживаемости без прогрессирования до начала лечения пациентов с НЭО ЖКТ были оценены следующие показатели:

1. Лейкоциты периферической крови.
2. Нейтрофилы периферической крови.
3. Лимфоциты периферической крови.
4. Моноциты периферической крови.
5. Эозинофилы периферической крови.
6. Тромбоциты периферической крови.

С целью оценки уровня эндогенной интоксикации организма пациентов (на основании данных, полученных при клиническом анализе периферической крови на этапе исходной оценки до начала лечения) были рассчитаны следующие индексы:

1. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ): отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов.

2. Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ): отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов.

3. Лимфоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ): отношение абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу моноцитов.

4. Производное НЛИ (dNLR): расчетная формула выглядит следующим образом:  $dNLR = \frac{\text{Абсолютное число нейтрофилов}}{(\text{лейкоциты} - \text{абсолютное число нейтрофилов})}$ .

На следующем этапе исследования с помощью ROC-анализа были определены пороговые значения каждого из анализируемых показателей, а также оценка показателей выживаемости пациентов исследуемой когорты в зависимости от показателей общих реакций организма и показателей уровня исследуемых расчетных показателей крови (факторов системного воспаления). Результаты анализа показателей периферической крови пациентов представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Показатели периферической крови больных НЭО ЖКТ

Показатель	Все пациенты (n=71)		
	медиана (Me)/ среднее (M±SD)	квартили [Q25-Q75]/ 95% ДИ	мин-макс
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,15	[4,50-7,60]	2,2-20,75
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,53	[2,39-4,64]	1,01-17,51
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,86±0,71	1,70-2,04	0,61-3,74
Лимфоциты, %	31,08±12,12	28,12-34,04	6,40-63,60
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,57	[0,40-0,7574]	0,06-1,70
Моноциты, %	8,65	[7,40-10,95]	1,60-18,00
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,12	[0,06-0,20]	0,00-0,36
Эозинофилы, %	2,11	[1,00-2,90]	0,00-6,50
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	241,50	[189,00-327,00]	120,00-565,00

Абсолютное число лейкоцитов периферической крови в исследуемой когорте пациентов варьировало от  $2,2 \times 10^9/\text{л}$  до  $20,75 \times 10^9/\text{л}$ , медиана составила

$6,15 \times 10^9/\text{л}$  [4,50-7,60]. Абсолютное число нейтрофилов варьировало от  $1,01 \times 10^9/\text{л}$  до  $17,51 \times 10^9/\text{л}$ , медиана составила  $3,53 \times 10^9/\text{л}$  [2,39-4,64]. Анализ уровня лимфоцитов показал, что медиана абсолютного числа лимфоцитов составила  $1,86 \pm 0,71 \times 10^9/\text{л}$  [1,70-2,04], при минимальном показателе, равном  $0,61 \times 10^9/\text{л}$ , а максимальном –  $3,74 \times 10^9/\text{л}$ . Относительное число лимфоцитов варьировало в пределах 6,40-63,60%, среднее значение составило  $31,08 \pm 12,12\%$  (95% ДИ 28,12-34,04%). Медиана абсолютного числа моноцитов периферической крови составила  $0,57 \times 10^9/\text{л}$  [0,40-0,7574], минимальное значение составило  $0,06 \times 10^9/\text{л}$ , максимальное –  $1,70 \times 10^9/\text{л}$ . Относительное число моноцитов варьировало от 1,60% до 18,00%, средний показатель составил 8,65% (95% ДИ 7,40-10,95). Анализ уровня эозинофилов периферической крови выявил, что медиана абсолютного числа эозинофилов составила  $0,12 \times 10^9/\text{л}$  [0,06-0,20], при минимальном его значении, равном  $0,00 \times 10^9/\text{л}$ , максимальном –  $0,36 \times 10^9/\text{л}$ ; медиана относительного числа эозинофилов составила 2,11% [1,00-2,90], при минимальном его значении, равном 0,00%, максимальном – 6,50%. Медиана уровня тромбоцитов периферической крови больных составила  $241,00 \times 10^9/\text{л}$  [189,00-327,00], минимальный уровень тромбоцитов составил  $120,00 \times 10^9/\text{л}$ , максимальный –  $565,00 \times 10^9/\text{л}$ .

Учитывая полученные данные, с целью оценки уровня эндогенной интоксикации были рассчитаны относительные индексы. Полученные результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Относительные индексы

Индекс	Все пациенты (n=71)		
	медиана (Me)	квартили (Q25-Q75)	мин-макс
Нейтрофильно-лимфоцитарный	1,91	1,20-3,05	0,51–12,43
Тромбоцитарно-лимфоцитарный	134,88	101,92-211,28	61,50-445,90
Лимфоцитарно-моноцитарный	3,18	2,24-4,92	0,89-41,33

Медиана нейтрофильно-лимфоцитарного индекса составила 1,91 [1,20-3,05], при минимальном показателе, равном 0,51, а максимальном – 12,43. Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс варьировал в пределах от 61,50-445,90; медиана ТЛИ составила 134,88 [101,92-211,28]. Медиана лимфоцитарно-моноцитарного индекса составила 3,18 [2,24-4,92]; минимальное его значение составило 0,89, максимальное – 41,33.

### **4.3. Результаты исследования**

#### ***4.3.1 Результаты оценки диагностической значимости пролиферативной активности опухоли и факторов системного воспаления пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта***

На данном этапе исследования был проведен ROC-анализ с целью выявления прогностической значимости и оптимальных пороговых значений (cut-off) индекса пролиферативной активности Ki-67 и факторов системного воспаления и индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации организма больных НЭО ЖКТ.

Оценка влияния индекса пролиферативной активности и рассматриваемых факторов системного воспаления на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ представлено в таблице 19.

Большинство из анализируемых показателей периферической крови не оказывали значимого влияния на время без прогрессирования больных: полученные модели были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ), а площадь под ROC-кривой варьировала от  $0,512 \pm 0,071$  до  $0,651 \pm 0,070$ , что свидетельствовало о неудовлетворительном качестве моделей.

Таблица 19 – Оценка влияния индекса пролиферативной активности Ki-67 и показателей периферической крови на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ (результаты ROC-анализа)

Показатель	Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	p-value	Порог отсечения (cut-off)	Чувствительность	Специфичность
Ki-67, %	0,698±0,062 (0,577-0,802)	<b>0,0015</b>	>5	61,76	69,44
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,532±0,071 (0,408-0,654)	0,646	>6,5	48,48	63,89
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	0,594±0,070 (0,469-0,711)	0,179	>3,05	72,73	55,56
Нейтрофилы, %	0,629±0,072 (0,500-0,746)	0,074	>58,3	58,06	76,47
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,633±0,067 (0,508-0,746)	0,053	≤2,26	87,88	41,67
Лимфоциты, %	0,651±0,070 (0,523-0,764)	<b>0,030</b>	≤30,0	68,75	67,65
Эозинофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	0,554±0,071 (0,429-0,675)	0,442	>0,04	87,50	27,78
Эозинофилы, %	0,515±0,073 (0,388-0,641)	0,835	>0,6	37,17	73,47
Моноциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,539±0,073 (0,412-0,663)	0,589	>0,37	87,10	28,57
Моноциты, %	0,539±0,073 (0,403-0,660)	0,658	>8,5	60,00	54,55
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,512±0,071 (0,388-0,634)	0,868	>342	24,24	88,89

В ходе анализа для всех показателей были определены пороговые значения (cut-off).

Значимые модели были получены только при анализе влияния на время без прогрессирования индекса пролиферативной активности Ki-67, относительного числа нейтрофилов, абсолютного и относительного числа лимфоцитов.

Площадь под ROC-кривой, характеризующий влияние уровня экспрессии Ki-67 на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, составила  $0,698 \pm 0,062$  (95% ДИ 0,577-0,802). Данная модель была статистически значима ( $p=0,0015$ ), качество модели было средним (рисунок 9).

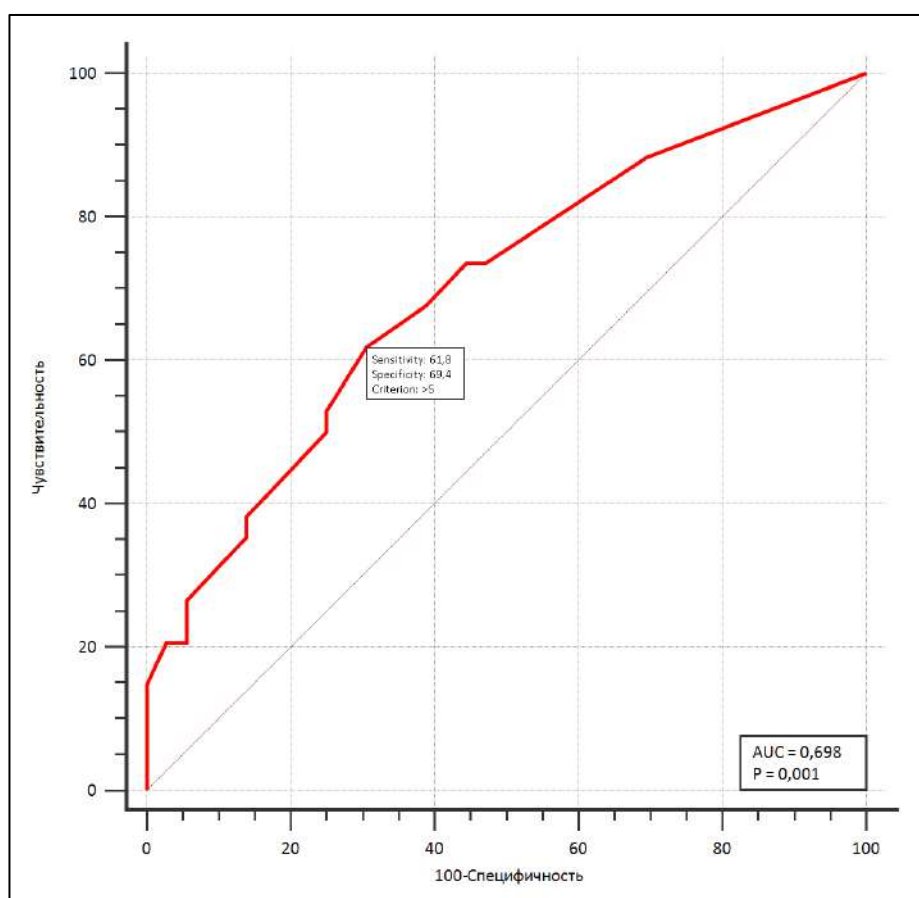


Рисунок 9 – Зависимость времени без прогрессирования от уровня экспрессии Ki-67

Оптимальное пороговое уровня экспрессии Ki-67 в точке cut-off составило 5,00%: уровень экспрессии Ki-67, не достигающий или равный 5,00%, свидетельствовал о возможном благоприятном течении заболевания



и меньшем риске прогрессирования. Уровень экспрессии Ki-67, превышающий пороговое значение в 5,00%, оказывал негативное влияние на показатель времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ. Чувствительность данного теста составила всего 61,76%, а специфичность – 69,44%, что свидетельствует о том, что данный тест можно рассматривать и как скрининговый, и как подтверждающий. Однако, прогностическая ценность данного теста будет средней.

Площадь под ROC-кривой, свидетельствующей о влиянии относительного числа нейтрофилов на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, составила  $0,629 \pm 0,072$  (95% ДИ 0,500-0,746). Данная модель была статистически значима ( $p=0,074$ ), хотя качество модели было средним (рисунок 10).

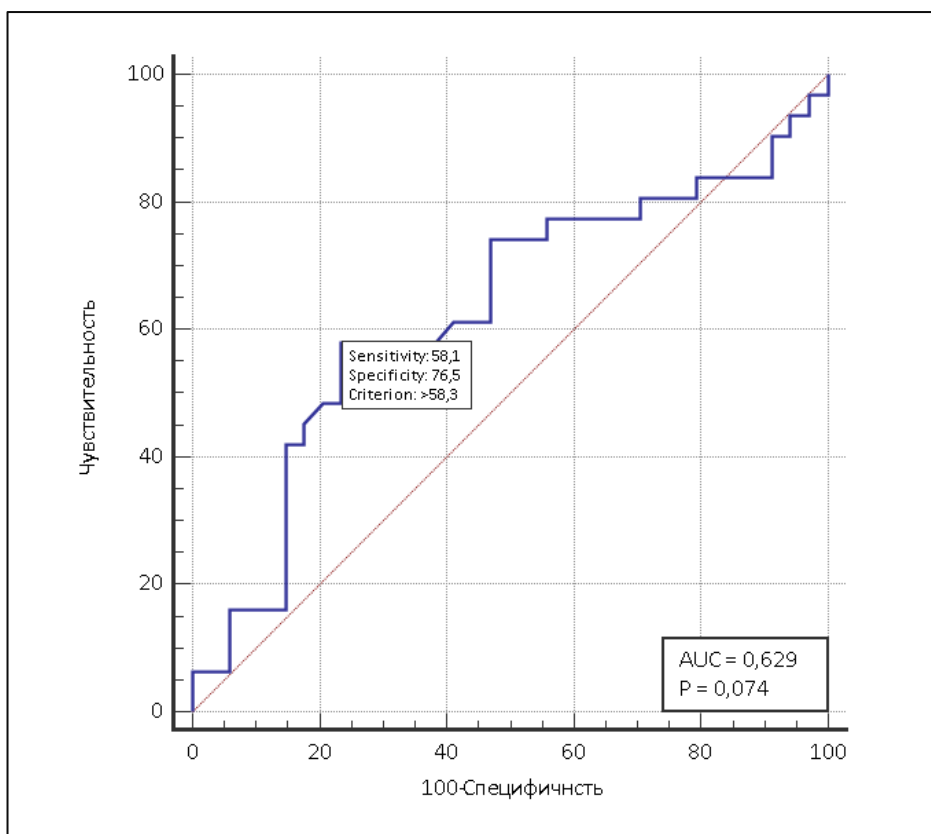


Рисунок 10 – Зависимость времени без прогрессирования от относительного числа нейтрофилов периферической крови

Оптимальное пороговое значение абсолютного числа лимфоцитов в точке cut-off составило  $2,26 \times 10^9/\text{л}$ : абсолютное число лимфоцитов, равное или превышающее значение « $2,26 \times 10^9/\text{л}$ » свидетельствовало о возможном благоприятном течении заболевания и более длительном показателе продолжительности жизни. Абсолютное число лимфоцитов, не достигающее порогового значения в  $2,26 \times 10^9/\text{л}$ , оказывало негативное влияние на показатель продолжительности жизни больных с НЭО ЖКТ. Чувствительность данного теста составила всего 87,6%, а специфичность – 41,7%, что свидетельствует о том, что данный тест можно рассматривать и как скрининговый, и как подтверждающий. Однако, прогностическая ценность данного теста будет средней.

Еще одним потенциальным прогностическим показателем возможно рассматривать абсолютное число лимфоцитов периферической крови. Площадь под ROC-кривой, характеризующая влияние абсолютного числа лимфоцитов на продолжительность жизни больных НЭО ЖКТ, составила  $0,633 \pm 0,067$  (95% ДИ 0,508-0,746). Данная модель была статистически незначима ( $p=0,053$ ), но при данном значении p-value возможно говорить о наличии тенденции к влиянию показателя. Качество модели было, к сожалению, неудовлетворительным (рисунок 11).

Оптимальное пороговое значение относительного числа лимфоцитов в точке cut-off составило 30,0%: относительное число лимфоцитов, равное или превышающее значение «30,0%» свидетельствовало о возможном благоприятном течении заболевания и более длительном показателе продолжительности жизни. Абсолютное число лимфоцитов, не достигающее порогового значения в 30,0%, оказывало негативное влияние на показатель продолжительности жизни больных НЭО ЖКТ. Чувствительность данного теста составила всего 68,7%, а специфичность – 67,6%, что свидетельствует о том, что данный тест можно рассматривать и как скрининговый, и как подтверждающий. Однако, прогностическая ценность данного теста будет средней (рисунок 12).

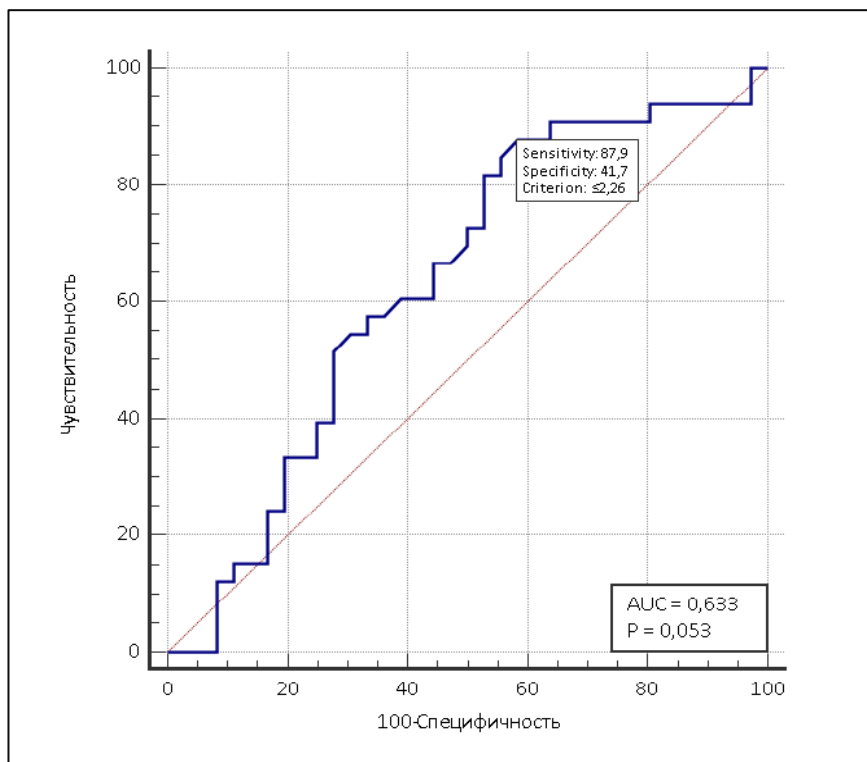


Рисунок 11 – Зависимость времени без прогрессирования от абсолютного числа лимфоцитов периферической крови

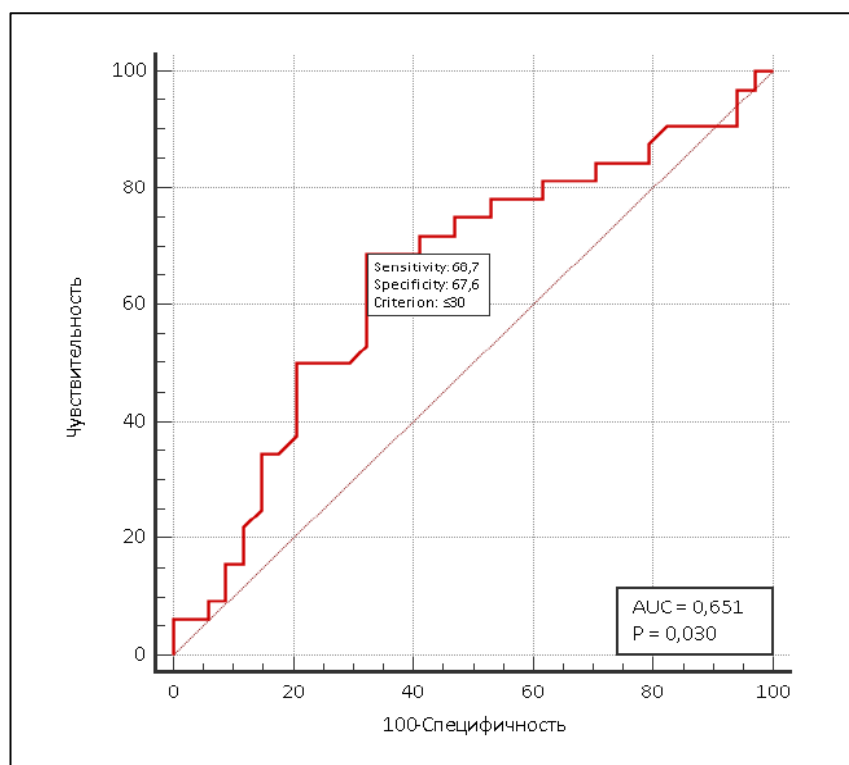


Рисунок 12 – Зависимость времени без прогрессирования от относительная числа лимфоцитов периферической крови

Оптимальное пороговое значение относительного числа нейтрофилов в точке cut-off составило 58,3%: относительное число нейтрофилов, превышающее 58,3%, явилось фактором негативного прогноза прогрессирования заболевания. Напротив, относительное число нейтрофилов равное или не достигающее порогового значения в 58,3%, оказывало положительное влияние на показатель времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ. Однако, чувствительность данного теста составила 58,06%, а специфичность – 76,47%, что не позволяет рассматривать данный тест как скрининговый, но он однозначно может быть рассмотрен в качестве подтверждающего (конфирматорного) прогностического показателя [10].

***4.3.2 Анализ прогностической значимости относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации на время без прогрессирования больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта***

При оценке прогностической значимости относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации больных, значимое влияние на показатель времени без прогрессирования пациентов оказали все рассматриваемые отношения. Для всех показателей было определено пороговое значение (cut-off). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Оценка влияния относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации, на время без прогрессирования больных с НЭО ЖКТ (результаты ROC-анализа)

Индекс	Площадь под кривой (AUC)	p-value	Порог отсечения (cut-off)	Чувствительность	Специфичность
Нейтрофильно-лимфоцитарный	0,641±0,069 (0,516-0,753)	0,0415	>1,85	72,73	61,11
dNLR	0,638±0,069 (0,513-0,750)	0,0446	>1,40	54,55	77,78
Тромбоцитарно-лимфоцитарный	0,590±0,070 (0,465-0,707)	0,1967	>170,19	45,45	75,00
Лимфоцитарно-моноцитарный	0,616±0,071 (0,488-0,733)	0,1023	≤2,90	54,84	71,43

**4.3.3 Анализ прогностической значимости относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации на время без прогрессирования больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта**

При оценке прогностической ценности относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации больных с НЭО ЖКТ, значимое влияние на показатель времени без прогрессирования пациентов оказали нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, dNLR. Для всех показателей было определено пороговое значение (cut-off).

При анализе влияния НЛИ на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ были получены следующие результаты: площадь под ROC-кривой составила 0,641±0,069 (95% ДИ 0,516-0,753) и, несмотря на тот факт,

что в целом прогностическая модель была достоверна –  $p=0,0415$ , качество данной модели было средним (рисунок 13).

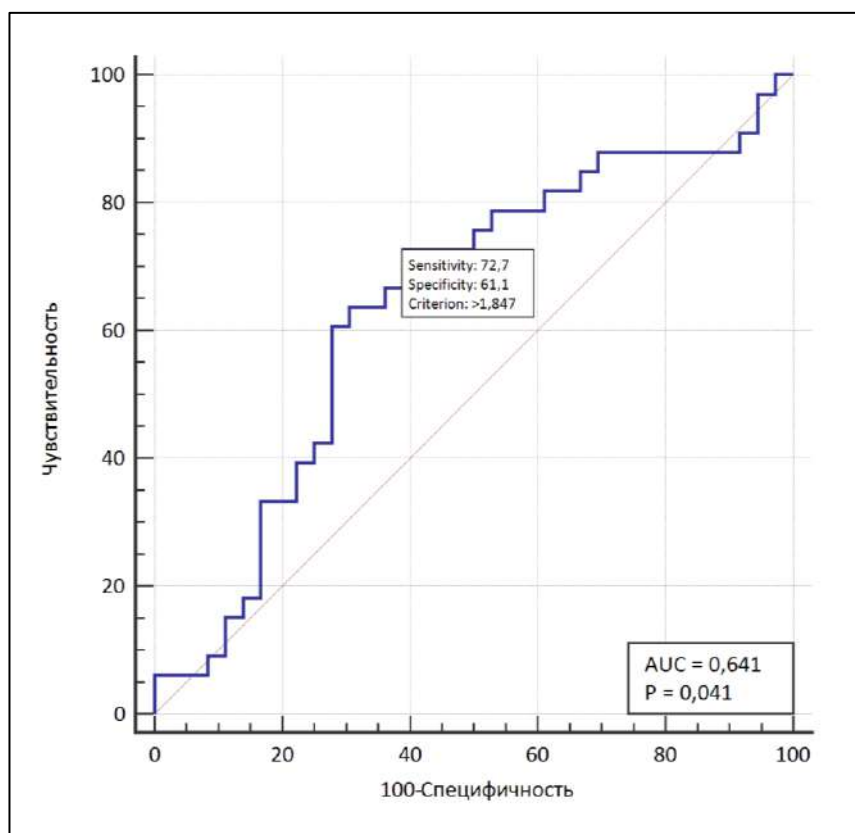


Рисунок 13 – Результаты ROC-анализа зависимости показателя времени без прогрессирования от нейтрофильно-лимфоцитарного индекса

Оптимальное пороговое значение НЛИ в точке cut-off составило 1,85: значение НЛИ, больше уровня 1,85, явилось фактором неблагоприятного прогноза в отношении времени без прогрессирования пациентов. Значение НЛИ, равное или меньшее 1,85, напротив, оказывало положительное влияние на показатель времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ. Чувствительность данного теста была составила 72,73%, специфичность – 61,11%, что позволяет рассматривать данный тест и как скрининговый, и как подтверждающий (конфирматорного) прогностический показатель.

При анализе влияния dNLR на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ были получены следующие результаты: площадь под ROC-кривой

составила  $0,638 \pm 0,069$  (95% ДИ 0,513-0,750) и, несмотря на тот факт, что в целом прогностическая модель была достоверна –  $p=0,0446$ , качество данной модели было средним (рисунок 14).

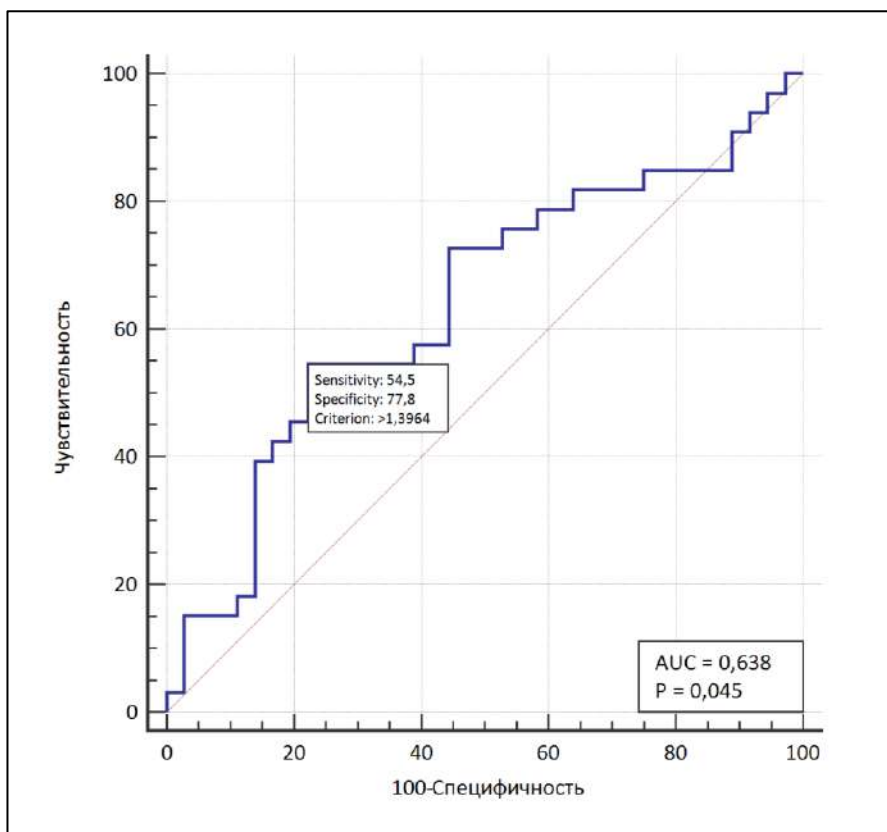


Рисунок 14 – Результаты ROC-анализа зависимости показателя времени без прогрессирования от dNLR

Оптимальное пороговое значение dNLR в точке cut-off составило 1,40: значение НЛИ, больше уровня 1,40, явилось фактором неблагоприятного прогноза в отношении времени без прогрессирования пациентов. Значение dNLR, равное или меньшее 1,40, напротив, оказывало положительное влияние на показатель времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ. Чувствительность данного теста была составила 54,55%, специфичность – 77,78%, что позволяет рассматривать данный тест и как скрининговый, и как подтверждающий (конфирматорного) прогностический показатель.

Анализ влияния ТЛИ на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ показал, что площадь под ROC-кривой составила  $0,590 \pm 0,070$  (95% ДИ (0,465-0,707)) и, несмотря на тот факт, что в целом прогностическая модель была не достоверна –  $p=0,1967$ .

Оптимальное пороговое значение ТЛИ в точке cut-off составило 170,19: значение ТЛИ, выше уровня 170,19, явилось фактором неблагоприятного прогноза и негативно влияло на время без прогрессирования пациентов. Значение ТЛИ, равное или меньшее 170,19, напротив, оказывало положительное влияние на показатель времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ. Чувствительность данного теста была составила 45,45%, специфичность – 75,00%, что позволяет рассматривать данный тест как скрининговый, а значение его как подтверждающего (конфирматорного) прогностического показателя невысоко.

При оценке влияния уровня ЛМИ на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ площадь под ROC-кривой составила  $0,616 \pm 0,071$  (95% ДИ 0,488-0,733), модель была достоверной –  $p=0,1023$ , качество модели было средним.

Оптимальное пороговое значение ЛМИ в точке cut-off составило 2,90: значение ЛМИ, ниже или равное уровню 2,90, явилось фактором неблагоприятного прогноза и негативно влияло на время без прогрессирования пациентов. Значение ЛМИ, большее 2,90, напротив, оказывало положительное влияние на показатель времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ. Чувствительность данного теста была составила 54,84%, специфичность – 71,43%, что позволяет рассматривать данный тест и как скрининговый, и как подтверждающий (конфирматорного) прогностический показатель.



#### ***4.3.4 Отдаленные результаты лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта***

На основании выявленных путем проведенного ROC-анализа пороговых значений каждого из рассматриваемых показателей уровня пролиферативной активности и системного воспаления периферической крови, проведен однофакторный анализ показателя времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ.

#### ***4.3.5 Влияние пролиферативной активности опухоли и факторов системного воспаления на время без прогрессирования больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (результаты однофакторного анализа)***

Результаты однофакторного анализа влияния уровня пролиферативной активности опухоли и факторов системного воспаления в периферической крови на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, с учетом пороговых значений, представлены в таблице 21.

Проведенный однофакторный анализ не выявил достоверных различий во времени без прогрессирования больных в зависимости от абсолютного и относительного числа моноцитов, абсолютного и относительного числа эозинофилов, абсолютного числа тромбоцитов периферической крови на этапе исходной оценки. Причем во всех случаях медиана времени без прогрессирования не превысила 39 месяцев.

Таблица 21 – Влияние уровня пролиферативной активности показателей периферической крови на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ

Показатель	Медиана (мес.) (95% ДИ)	Отношение риска (HR) (95% ДИ)	Log-rank test p-value
Ki-67, % >5	15,0 (95% ДИ 10,0-38,0)		
≤5	84,0 (95% ДИ 36,0-96,0)	0,26 (95% ДИ 0,13-0,55)	<b>0,0004</b>
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л: >6,50	25,0 (95% ДИ 11,0-96,0)		
≤6,50	39,0 (95% ДИ 31,0-59,0)	0,54 (95% ДИ 0,26-1,12)	0,0992
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л: >3,05	25,0 (95% ДИ 12,0-96,0)		
≤3,05	Не достигнуто	0,39 (95% ДИ 0,20-0,79)	<b>0,0085</b>
Нейтрофилы, %: >58,30	25,0 (95% ДИ 11,0-96,0)		
≤58,30	Не достигнуто	0,39 (95% ДИ 0,19-0,79)	<b>0,0090</b>
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л: ≤2,26	31,0 (95% ДИ 15,0-96,0)		
>2,26	Не достигнуто	0,42 (95% ДИ 0,20-0,89)	<b>0,0241</b>
Лимфоциты, %: ≤30	25,0 (95% ДИ 12,0-96,0)		
>30	Не достигнуто	0,40 (95% ДИ 0,20-0,81)	<b>0,0106</b>
Моноциты, ×10 <sup>9</sup> /л: >0,37	36,0 (95% ДИ 24,0-59,0)		
≤0,37	Не достигнуто	0,57 (95% ДИ 0,24-1,34)	0,1966

## Продолжение таблицы 21

Показатель	Медиана (мес.) (95% ДИ)	Отношение риска (HR) (95% ДИ)	Log-rank test p-value
Моноциты, %: >8,50	31,0 (95% ДИ 13,0-96,0)		
≤8,50	59,0 (95% ДИ 20,0-59,0)	0,75 (95% ДИ 0,36-1,56)	0,4386
Эозинофилы, ×10 <sup>9</sup> /л: >0,04	34,0 (95% ДИ 15,0-96,0)		
≤0,04	39,0 (95% ДИ 25,0-39,0)	0,60 (95% ДИ 0,27-1,37)	0,2265
Эозинофилы, %: >0,6	34,0 (95% ДИ 15,0-96,0)		
≤0,6	39,0 (95% ДИ 9,0-39,0)	0,73 (95% ДИ 0,28-1,88)	0,5137
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л: >342	31,0 (95% ДИ 6,0-96,0)		
≤342	39,0 (95% ДИ 25,0-59,0)	0,55 (95% ДИ 0,21-1,41)	0,2141

В отношении показателя абсолютного числа лейкоцитов возможно говорить о наличии тенденции в увеличении ВВП у тех больных, исходное абсолютное число лейкоцитов которых было меньше или равно 6,5: 39 месяцев (95% ДИ 31,0-59,0) против 25 месяцев (95% ДИ 11,0-96,0) ( $p=0,0992$ ; ОР 0,54: 95% ДИ 0,26-1,12).

Остальные анализируемые факторы: уровень пролиферативной активности и показатели периферической крови, оказали статистически значимое влияние на показатель времени без прогрессирования.

Показателем, оказывающим значимое влияние на показатель времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, стал индекс пролиферативной активности – Ki-67, пороговым значение которого был определен уровень экспрессии 5% (рисунок 15).

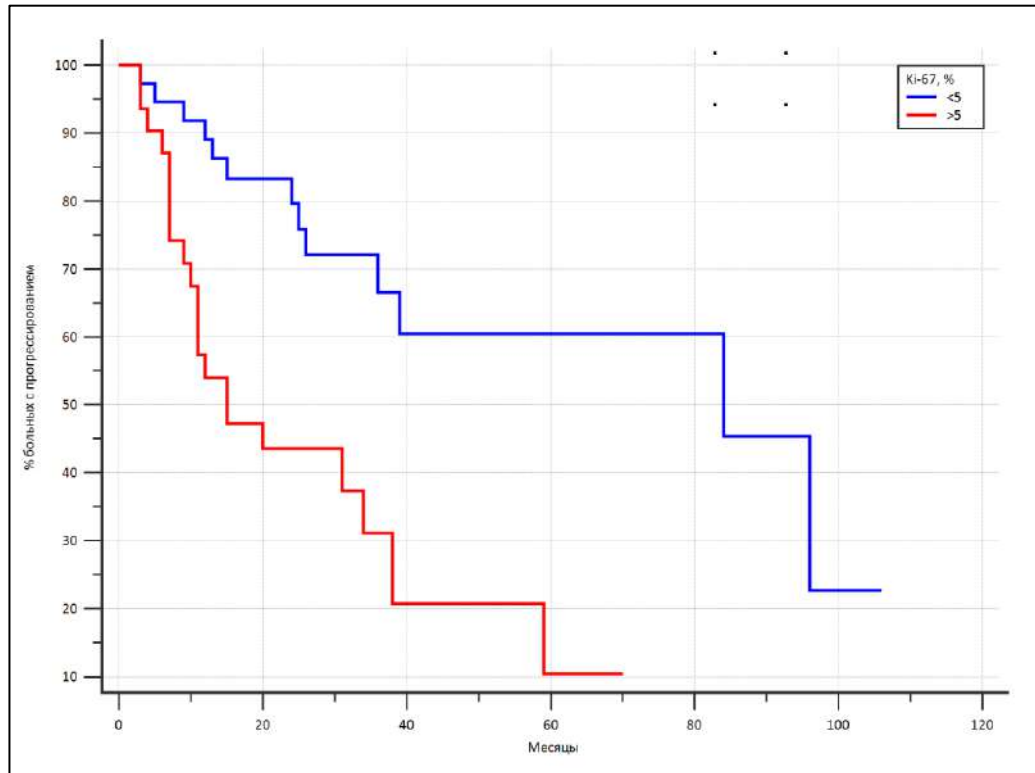


Рисунок 15 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости уровня экспрессии Ki-67 (порог отсечения =5%)

Медиана времени без прогрессирования больных с исходным уровнем экспрессии Ki-67, превышающем 5%, составила 15,0 месяцев (95% ДИ 10,0-38,0) и была значимо меньше медианы ВП больных с исходным уровнем Ki-67 равным или не достигающем значения 5%, где она составила 84,0 месяцев (95% ДИ 36,00-96,00) –  $p=0,0004$ ; ОР 0,26: 95% ДИ 0,13-0,55.

Следующим показателем периферической крови больных с НЭО ЖКТ, оказавшим значимое влияние на показатель времени без прогрессирования, было абсолютное число нейтрофилов с пороговым значением, определенным как уровень  $3,05 \times 10^9/\text{л}$  (рисунок 16).

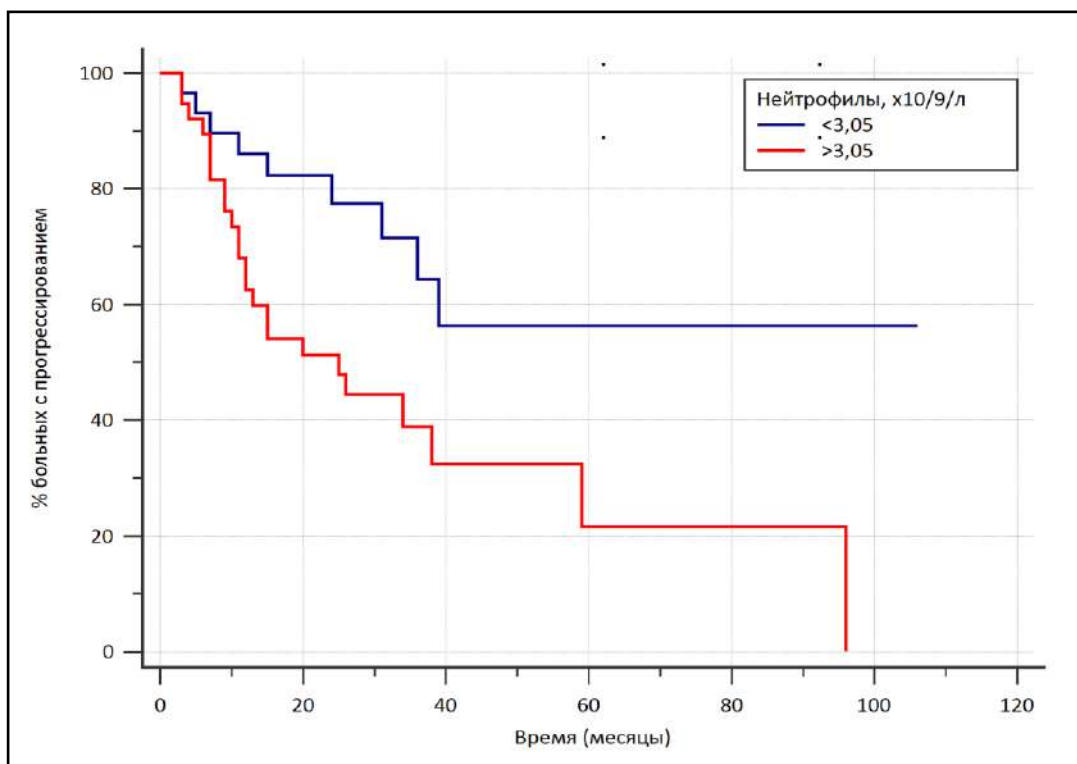


Рисунок 16 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов (порог отсечения  $=3,05 \times 10^9/\text{л}$ )

Медиана времени без прогрессирования больных с исходным уровнем нейтрофилов, превышающем 3,05, составила 25,0 месяцев (95% ДИ 12,0-96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем абсолютного числа нейтрофилов равным или не достигающем значения  $3,05 \times 10^9/\text{л}$ , где она не была достигнута ( $p=0,0085$ ; ОР 0,39: 95% ДИ 0,20-0,79).

Относительное число нейтрофилов с пороговым значением, равным 58,30%, также оказывало значимое влияние на показатель времени без прогрессирования больных с НЭО ЖКТ (рисунок 17).

Медиана времени без прогрессирования больных с исходным уровнем относительного числа нейтрофилов, превышающем значение 58,30%, составила 25,0 месяцев (95% ДИ 12,0-96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем относительного числа нейтрофилов равным или не достигающем значения  $58,30 \times 10^9/\text{л}$ , где она не была достигнута ( $p=0,0090$ ; ОР 0,39: 95% ДИ 0,19-0,79).

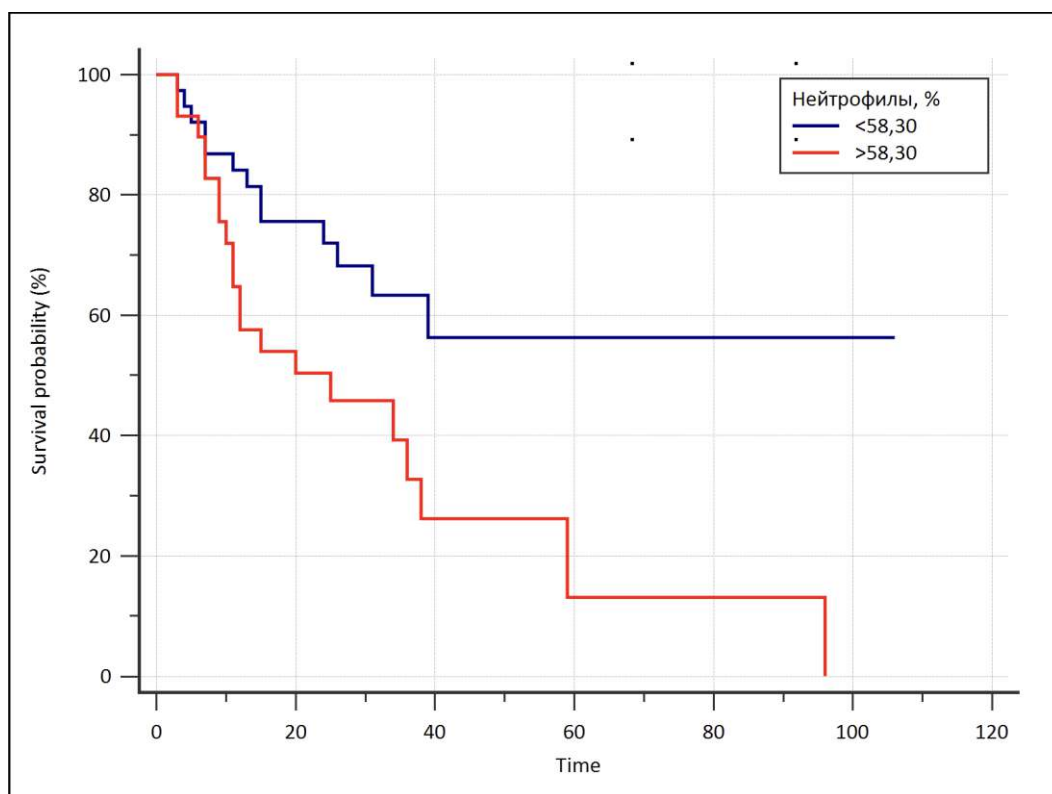


Рисунок 17 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости относительного числа нейтрофилов (порог отсечения =58,30%)

Следующим показателем периферической крови больных с НЭО ЖКТ, оказавшим значимое влияние на показатель времени без прогрессирования, было абсолютное число лимфоцитов с пороговым значением, определенным как уровень  $\leq 2,26 \times 10^9/\text{л}$  (рисунок 18).

Медиана времени без прогрессирования больных с исходным уровнем абсолютного числа лимфоцитов, менее или равным значению  $2,26 \times 10^9/\text{л}$ , составила 31,0 месяц (95% ДИ 15,0-96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем абсолютного числа лимфоцитов более значения  $2,26 \times 10^9/\text{л}$ , где она не была достигнута ( $p=0,0241$ ; ОР 0,42: 95% ДИ 0,20-0,89).

Также значимое влияние на показатель времени без прогрессирования, оказывало относительное число лимфоцитов с пороговыми значениями, определенным как уровень 30% (рисунок 19).

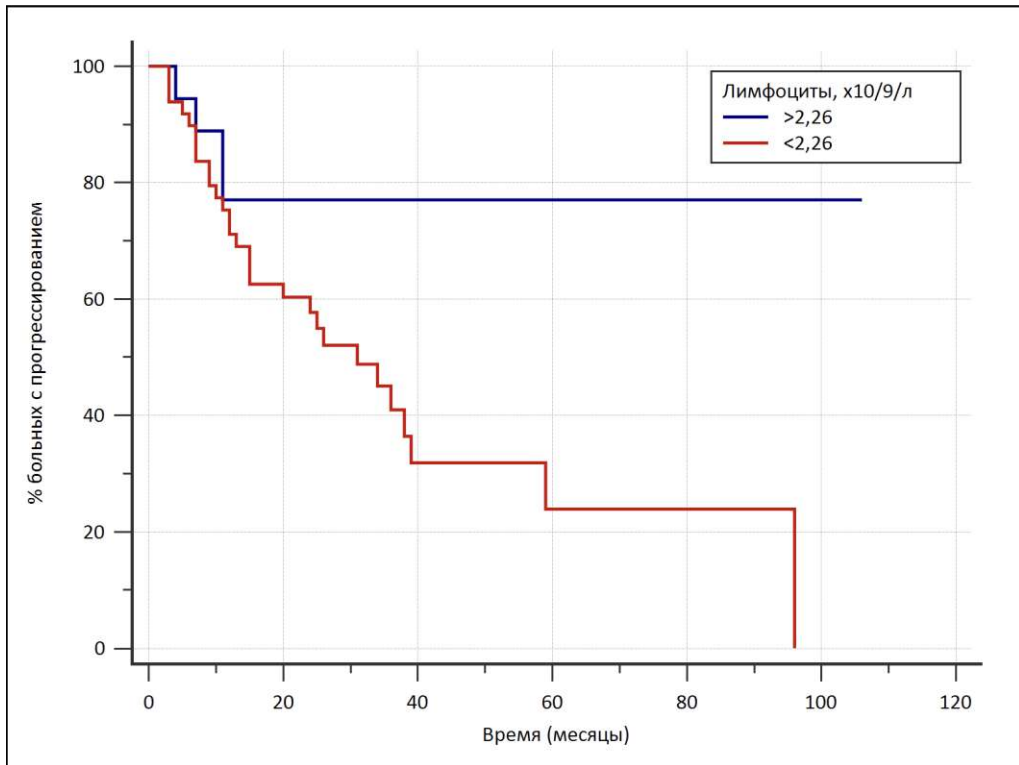


Рисунок 18 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости абсолютного числа лимфоцитов (порог отсечения =  $2,26 \times 10^9/\text{л}$ )

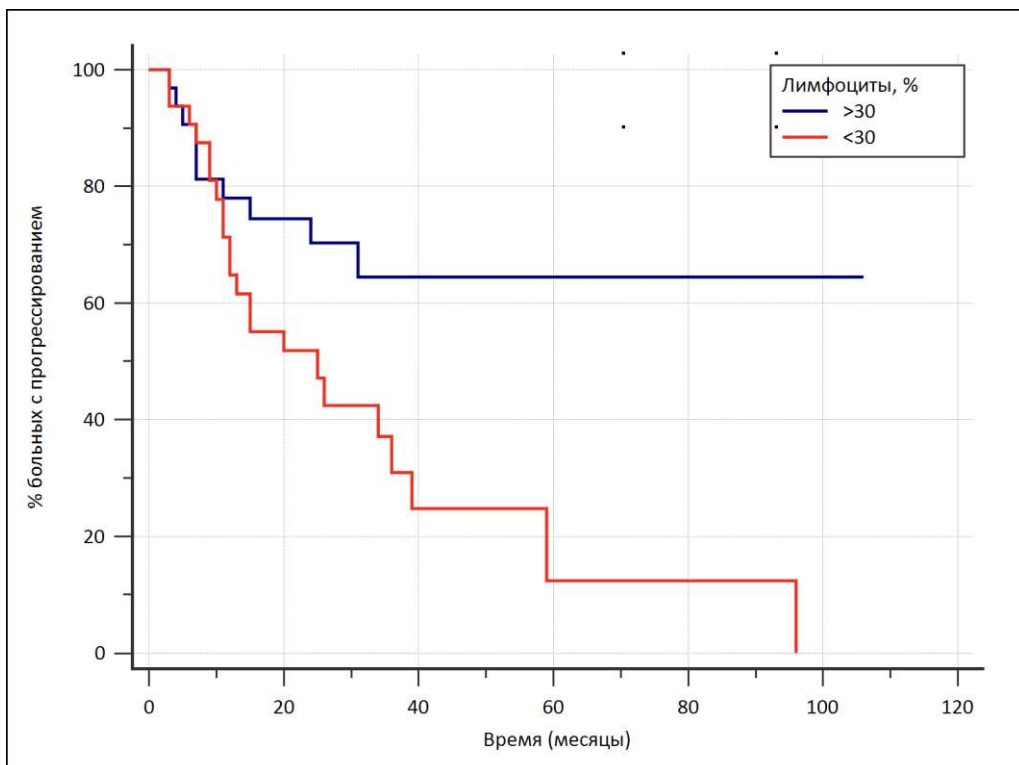


Рисунок 19 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости относительного числа лимфоцитов (порог отсечения = 30%)

Медиана времени без прогрессирования больных с исходным уровнем относительного числа лимфоцитов менее или равным значению 30%, составила 25,0 месяцев (95% ДИ 12,0-96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем относительного числа лимфоцитов более значения 30%, где она не была достигнута ( $p=0,0106$ ; ОР 0,40: 95% ДИ 0,20-0,81).

Показателем с потенциальным влиянием на показатель времени без прогрессирования заболевания стал уровень лейкоцитов периферической крови (рисунок 20).

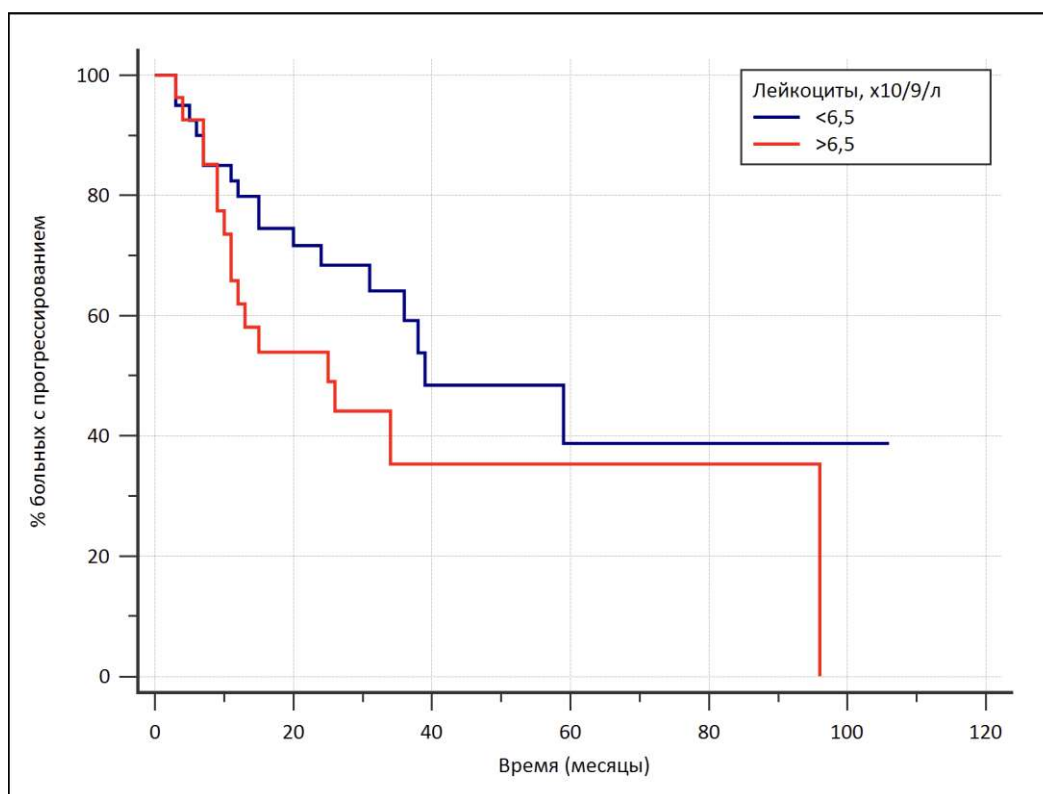


Рисунок 20 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости абсолютного числа лейкоцитов (порог отсечения  $=6,50 \times 10^9/\text{л}$ )

Пороговым значением уровня абсолютного числа лейкоцитов периферической крови явилось значение, превышающее уровень  $6,50 \times 10^9/\text{л}$ . Медиана времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ с исходным уровнем абсолютного числа лейкоцитов, превышающем значение  $6,50 \times 10^9/\text{л}$ ,



составила 25,0 месяцев (95% ДИ 12,0-96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем абсолютного числа лейкоцитов равным или не достигающем значения  $6,50 \times 10^9/\text{л}$ , где она составила 39 месяцев (95% ДИ 31,0-59,0) ( $p=0,0992$ ; ОР 0,54: 95% ДИ 0,26-1,12).

**4.3.6 Влияние относительных индексов,  
характеризующих эндогенное воспаление, на показатели выживаемости  
больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта  
(результаты однофакторного анализа)**

Результаты однофакторного анализа влияния рассчитанных относительных индексов на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, с учетом пороговых значений, представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Влияние уровня эндогенной интоксикации на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ

Показатель	Медиана (мес.) (95% ДИ)	Отношение риска (HR) (95% ДИ)	Log-rank test p-value
Нейтрофильно- лимфоцитарный индекс: >1,85	25,0 (95% ДИ 12,0-96,0)	0,44 (95% ДИ 0,22-0,89)	0,0213
≤1,85	Не достигнута		
dNLR: >1,40	20,0 (95% ДИ 10,0-96,0)	0,37 (95% ДИ 0,17-0,74)	0,0055
≤1,40	Не достигнута		

## Продолжение таблицы 22

Показатель	Медиана (мес.) (95% ДИ)	Отношение риска (HR) (95% ДИ)	Log-rank test p-value
Тромбоцитарно- лимфоцитарный индекс: >170,19	36,0 (95% ДИ 15,0-96,0)	0,67 (95% ДИ 0,33-1,37)	0,2707
≤170,19	Не достигнута		
Лимфоцитарно- моноцитарный индекс: ≤2,90	26,0 (95% ДИ 11,0-96,0)	0,53 (95% ДИ 0,25-1,11)	0,0921
>2,90	Не достигнута		

Проведенный однофакторный анализ позволил установить наличие влияния на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ НЛИ, dНЛИ. Влияние ТЛИ было незначимо ( $p=0,2707$ ).

Пороговое значение НЛИ, при его влиянии на время без прогрессирования, составило 1,85, а сравнение кривых выживаемости представлено на рисунке 21.

Медиана времени до прогрессирования больных, НЛИ которых был более порогового значения 1,85 составила 25,0 месяцев (95% ДИ 12,0-96,0). Медиану времени без прогрессирования у пациентов с НЛИ, менее и равное значению 1,85, достигнута не была ( $p=0,0213$ ; ОР 0,44: 95% ДИ 0,22-0,89).

Пороговым значением dНЛИ было определено значение 1,40 (рисунок 22).

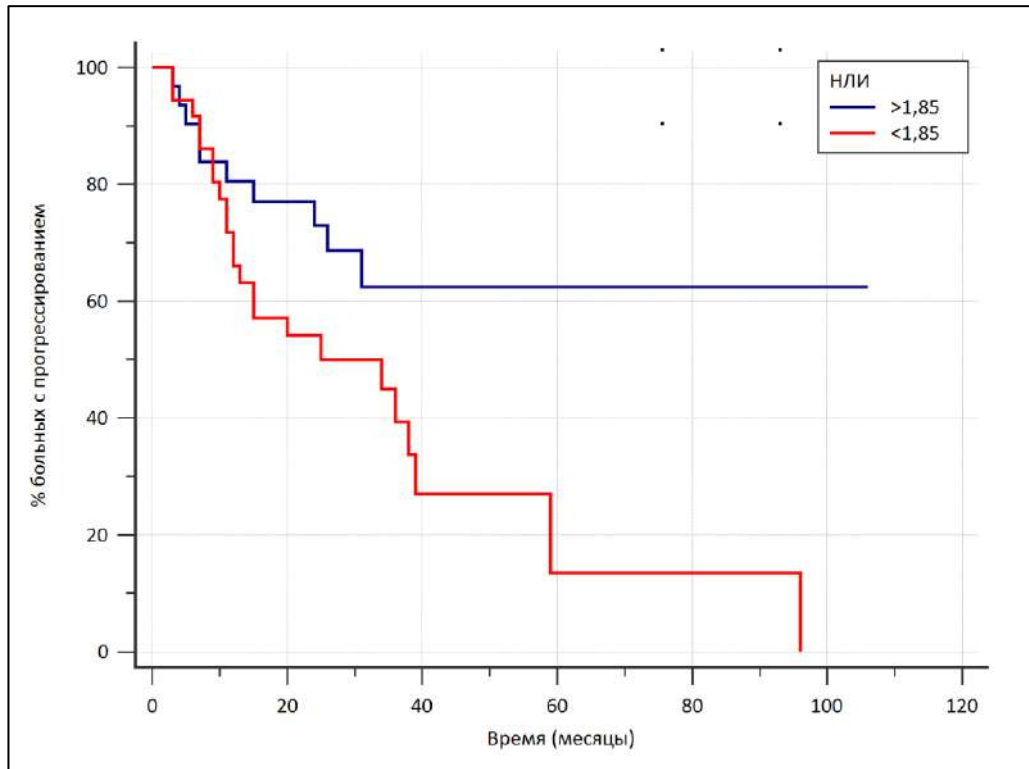


Рисунок 21 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (порог отсечения =1,85)

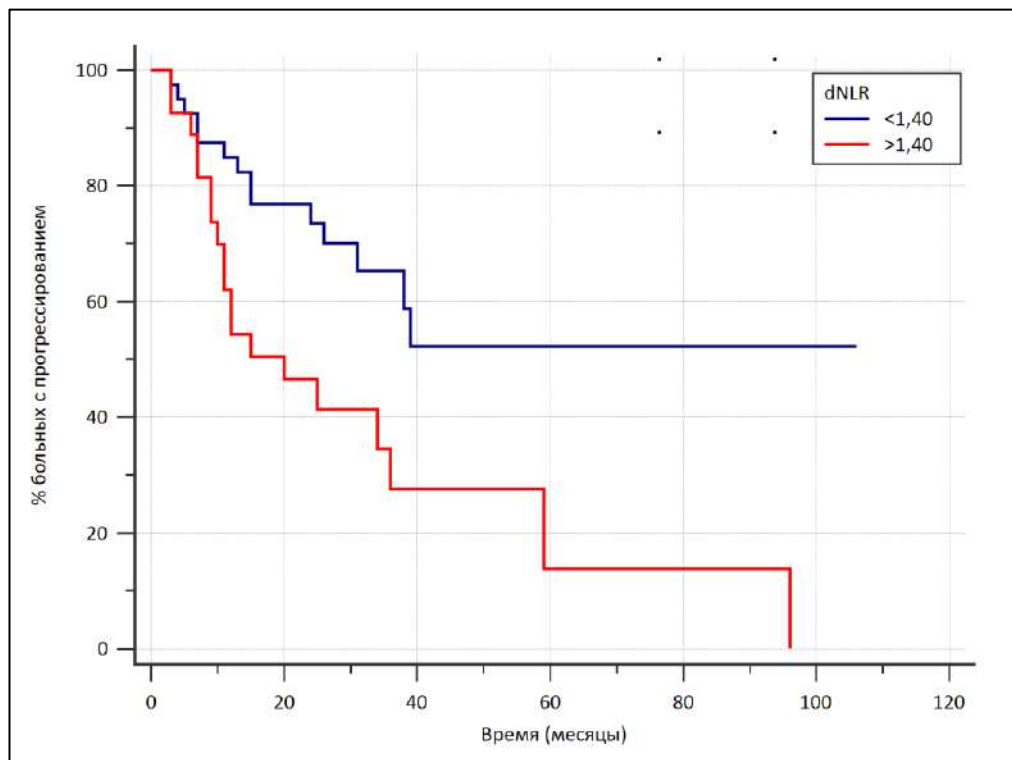


Рисунок 22 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости dNLR (порог отсечения =1,40)

Медиана времени до прогрессирования больных, dNLR которых соответствовал пороговому значению 1,40 или был меньше его, достигнута не была. Время без прогрессирования у пациентов с dNLR, превышающем значение 1,40, составила 20,0 месяцев (95% ДИ 10,0-96,0) ( $p=0,0055$ ; ОР 0,37: 95% ДИ 0,17-0,74).

Влияние ЛМИ имело тенденцию к оказанию значимого влияния на время без прогрессирования больных. Пороговое значение ЛМИ составило 2,90 (рисунок 23).

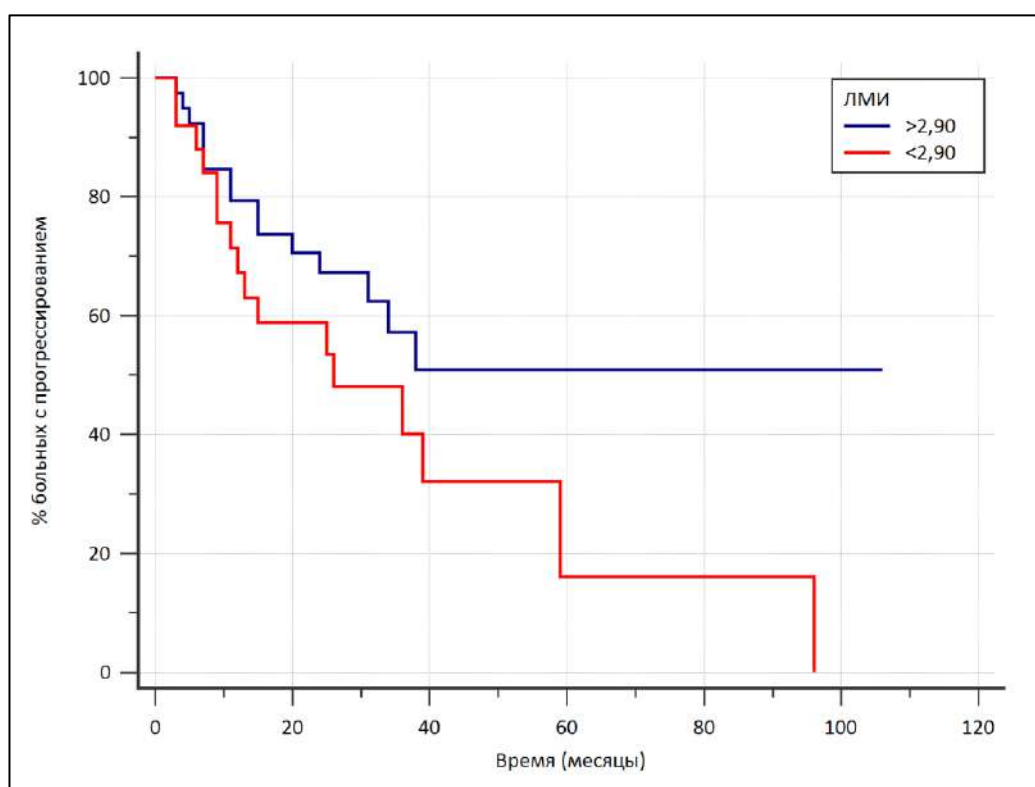


Рисунок 23 – Время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости лимфоцитарно-моноцитарного индекса (порог отсечения =2,90)

Медиана времени без прогрессирования больных, ЛМИ у которых был больше значения 2,90, достигнута не была. Больные, у которых значение ЛМИ было равным или не достигало уровня 2,90, медиана времени без прогрессирования составила 26,0 месяцев (95% ДИ 11,0-96,0) ( $p=0,0921$ ; ОР 0,53: 95% ДИ 0,25-1,11).

#### ***4.3.7 Отдаленные результаты лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта в зависимости от факторов системного воспаления (результаты многофакторного анализа)***

С целью оценки истинной прогностической ценности рассматриваемых факторов системного воспаления и показателей, характеризующих уровень эндогенной интоксикации больных НЭО ЖКТ на показатели продолжительности жизни и времени без прогрессирования, все значимые параметры, выявленные в результате проведенного однофакторного анализа, были включены в многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса.

В модель, оценивающую влияние рассматриваемых факторов на показатель продолжительности жизни больных, были включены следующие показатели: абсолютное число нейтрофилов (пороговое значение:  $>3,05 \times 10^9/\text{л}$ ), относительное число нейтрофилов (пороговое значение:  $>58,30\%$ ), абсолютное число лимфоцитов (пороговое значение:  $\leq 2,26 \times 10^9/\text{л}$ ), НЛИ (пороговое значение:  $>1,85$ ), dNLR (пороговое значение:  $>1,40$ ).

Результаты многофакторного анализа влияния факторов системного воспаления на продолжительность жизни больных, проведенного путем построения модели пропорциональных рисков Кокса представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска смерти у больных НЭО ЖКТ

Показатель	Отношение риска (HR)	95% ДИ	p-value (Cox)
Нейтрофилы, % >58,30	1,05	1,01-1,09	0,0336
Лимфоциты, % ≤30	1,03	1,01-1,06	0,0443
НЛИ >1,85	1,17	1,02-1,34	0,0228

Проведенный многофакторный анализ позволил установить, что показателями периферической крови, имеющими независимое статистически значимое влияние на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, явились относительное число нейтрофилов и относительное число лимфоцитов периферической крови. Кроме того, независимое статистически значимое влияние на ВВП пациентов оказало нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение – НЛИ.

Влияние исходного относительного числа нейтрофилов периферической крови на риск развития прогрессирования больных представлено на рисунке 24.

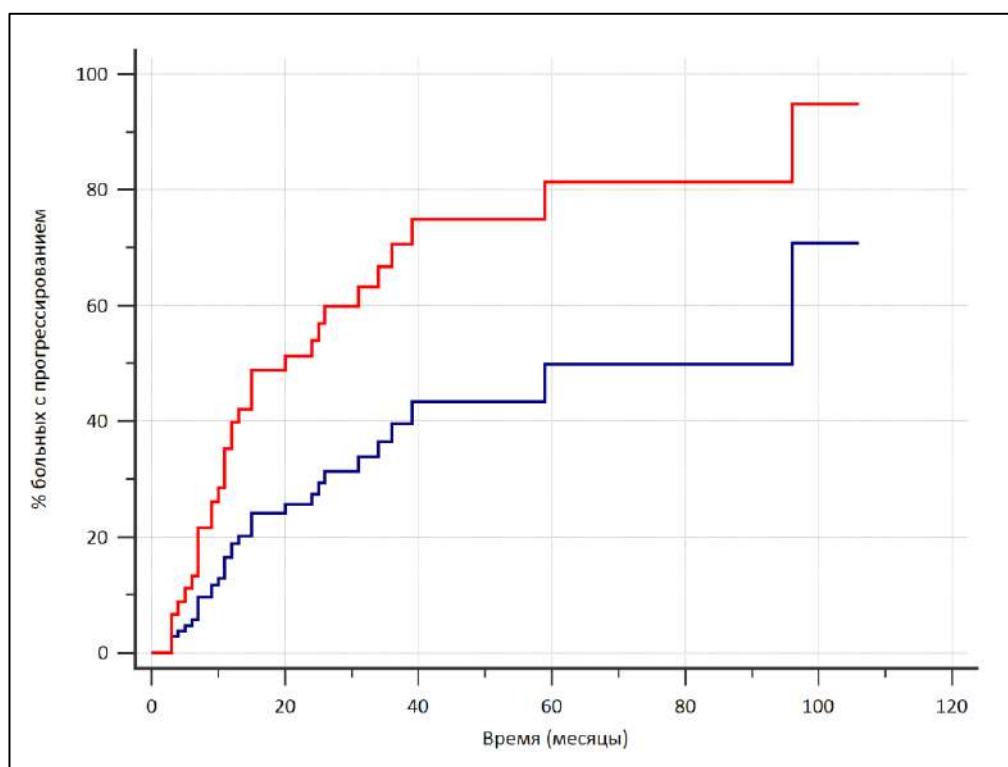


Рисунок 24 – Модель относительного риска прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от исходного относительного числа нейтрофилов периферической крови (порог отсечения =58,30%)

Повышение уровня относительного числа моноцитов периферической крови на этапе исходной оценки выше 58,30% увеличивало риск прогрессирования заболевания в 1,05 раз ( $p=0,0336$ ; ОР 1,05: 95% ДИ 1,01-1,09).

Влияние исходного относительного числа лимфоцитов периферической крови на риск развития прогрессирования больных представлено на рисунке 25.

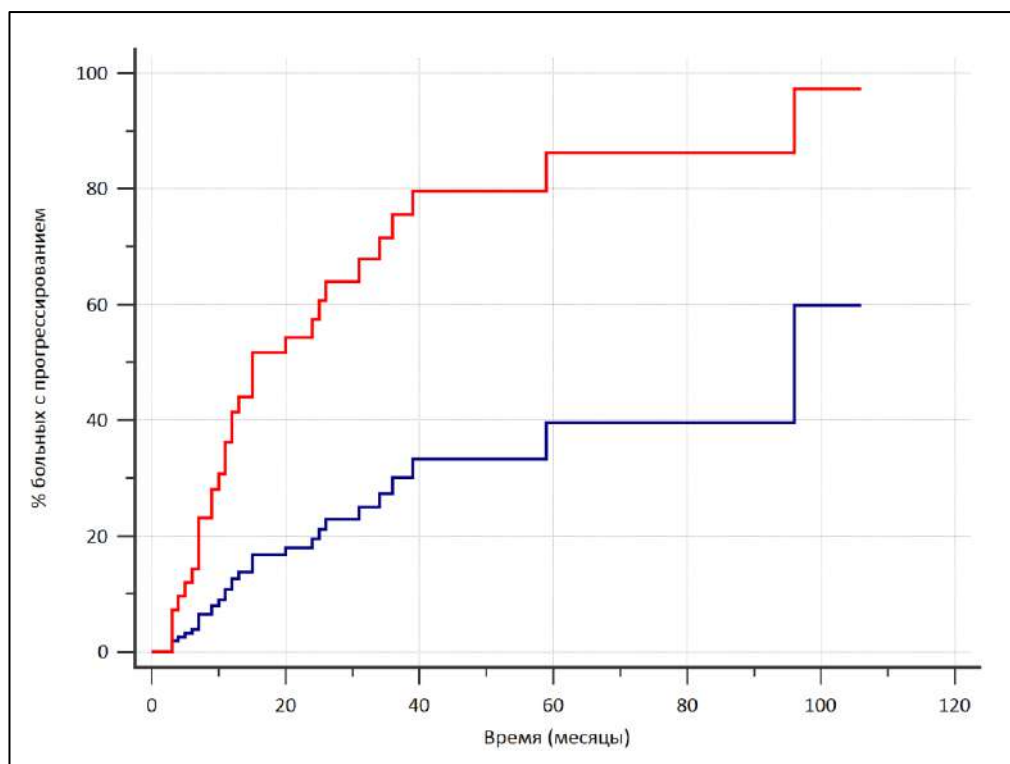


Рисунок 25 – Модель относительного риска прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от исходного относительного числа лимфоцитов периферической крови

Соответствие уровня относительного числа лимфоцитов периферической крови на этапе исходной оценки 30% или не превышающее его, увеличивало риск смерти пациента в 1,03 раза ( $p=0,0443$ ; ОР 1,03: 95% ДИ 1,01-1,06).

Влияние показателя нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛИ) на риск прогрессирования заболевания у больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 26.

Повышение уровня нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛИ) на этапе исходной оценки выше уровня 2,30 увеличивало риск смерти пациента в 1,17 раз ( $p=0,0228$ ; ОР 1,17: 95% ДИ 1,02-1,34).

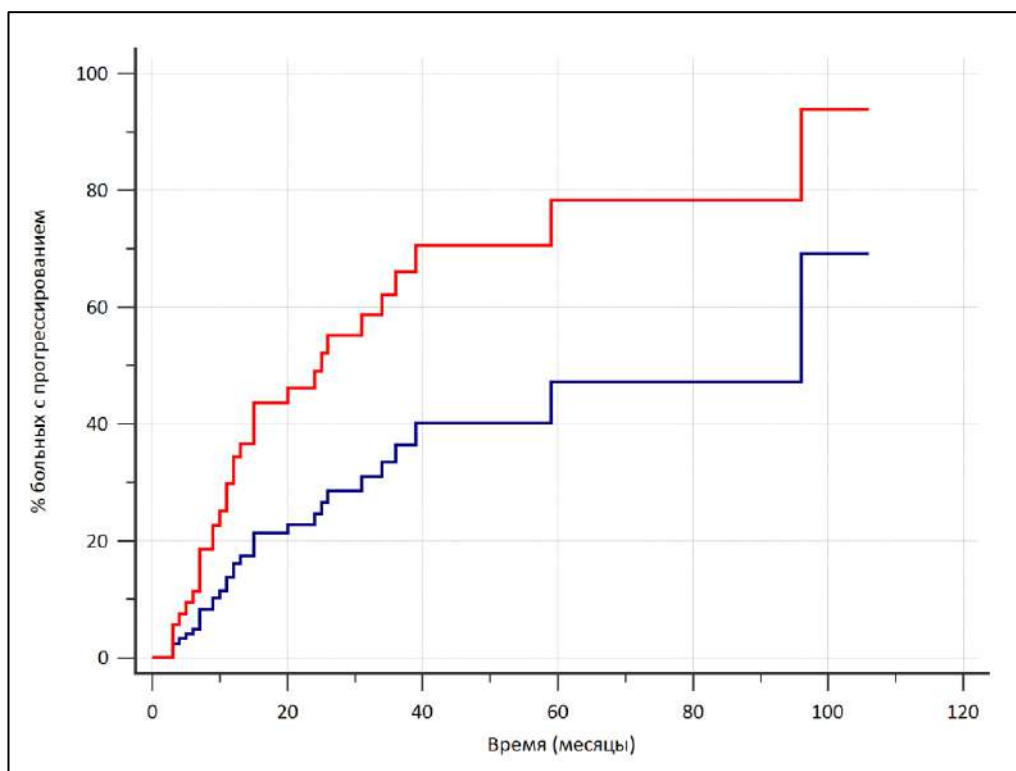


Рисунок 26 – Модель относительного риска прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от нейтрофильно-лимфоцитарного индекса

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что независимыми неблагоприятными факторами, увеличивающими риск прогрессирования заболевания явились: исходный уровень относительного числа нейтрофилов периферической крови  $>58,30\%$  ( $p=0,0336$ , ОР 1,05: 95% ДИ 1,01-1,09), исходный уровень относительного числа лимфоцитов периферической крови  $\leq 30\%$  ( $p=0,0443$ , ОР 1,03: 95% ДИ 1,01-1,06) и НЛИ  $>1,85$  ( $p=0,0228$ ; ОР 1,17: 95% ДИ 1,02-1,34).



**Глава 5**  
**ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**  
**ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ**  
**ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Для определения прогностической роли факторов МС на течение НЭО ЖКТ, нами было проведено проспективное исследование, в которое было включено 34 пациента с НЭО ЖКТ с наличием сахарного диабета 2 типа, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2015 по 2021 гг. В качестве группы контроля 30 пациентов без СД. Все пациенты получали лечение согласно стандартным протоколам с 2015 по 2021 гг.

Основные критерии включения пациентов в планируемое исследование:

1. Возможность и согласие подписать форму добровольного информированного согласия на участия в исследовании.
2. Возраст пациентов – старше 18 лет.
3. Верифицированный морфологически «нейроэндокринная опухоль ЖКТ».

Основные критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наличие сахарного диабета 1 типа.

Большинству пациентов 13 (38,24%) при первичном обращении была диагностирована IV стадия заболевания, у 11 (32,35%) пациентов II стадия. Стадия I была характерна для 5 (14,71%) случаев. Также – 5 (14,71%) была диагностирована III стадия заболевания.

У большинства больных – 12 (35,29%) первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе, у 10 (29,41%) в желудке, у 9 (26,47%) в тонкой кишке. Опухоли, локализованные в толстой кишке, встречались в 1 (2,94%) случае. У 2 (5,88%) – без первичного очага.

При иммуногистохимическом исследовании у большинства больных – 20 (58,82%) была выявлена промежуточная степень злокачественности. Низкая степень злокачественности встречалась в 10 (29,41%) случаях. Наиболее редко – 4 (11,76%) встречалась степень злокачественности G3.

В представленной когорте пациентов карциноидный синдром встречался лишь у 6 (17,65%) пациентов. Для 28 (82,35%) случаев карциноидный синдром характерен не был.

### 5.1 Общая характеристика больных (группа контроля)

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Пациенты с СД (абс., (%))	Группа контроля (абс., (%))	p-value
Общее количество больных	<b>n=34 (100%)</b>	<b>n=30 (100%)</b>	
Пол:			
мужчины	13 (38,24%)	9 (30,00%)	0,4886
женщины	21 (61,76%)	21 (70,00%)	0,4886
Возраст:			
медиана /средний±SD	68,00 лет	61,43±17,67	
[Q25-Q75]/95% ДИ	[65,00-72,00]	[54,84-68,03]	0,0777
мин. – макс.	44,00-86,00	27,00-86,00	
Стадия опухолевого процесса			
I	5 (14,71%)	7 (23,33%)	0,3780
II	11 (32,35%)	3 (10,00%)	<b>0,0309</b>
III	5 (14,71%)	5 (16,67%)	0,8294
IV	13 (38,24%)	15 (50,00%)	0,3440

## Продолжение таблицы 24

Признак	Пациенты с СД (абс., (%))	Группа контроля (абс., (%))	p-value
Локализация первичного очага:			
желудок	10 (29,41%)	7 (23,33%)	0,5826
поджелудочная железа	12 (35,29%)	9 (30,00%)	0,6529
толстая кишка	1 (2,94%)	4 (13,33%)	0,1222
тонкая кишка	9 (26,47%)	8 (26,67%)	0,9856
БПО	2 (5,88%)	2 (6,67%)	0,8963
Степень злокачественности			
G1	10 (29,41%)	13 (43,33%)	0,0920
G2	20 (58,82%)	11 (36,67%)	0,0768
G3	4 (11,76%)	6 (20,00%)	0,3649
Карциноидный синдром			
Да	6 (17,65%)	4 (13,33%)	0,6348
Нет	28 (82,35%)	26 (86,67%)	0,6348

Проведенный сравнительный (критерий Mann-Whitney) анализ позволил установить, что обе группы пациентов были сопоставимы возрасту ( $U=379$ ;  $p=0,0777$ ). Также при сравнении данных по полу (критерий Mann-Whitney) группы были сопоставимы –  $U=468$ ;  $p=0,4886$ . В обеих группах сопоставимо ( $p=0,4886$ ) чаще встречались женщины. Группа пациентов с сахарным диабетом состояла из 61,76% женщин и 38,24% мужчин в возрасте от 44 до 86 лет, медиана возраста составила 68 лет [65,00-72,00]. В контрольной группе было 70,00% женщин и 30,00% мужчин, в возрасте от 27 до 86 лет, медиана возраста составила 61,43 лет [54,84-68,03].

В группе больных с сахарным диабетом с одинаковой частотой были зарегистрированы как ранние – I и II стадии заболевания (14,71% и 32,35%), так и III (14,71%), IV (38,24%) стадии опухолевого процесса. В группе контроля чаще (50,00%) при первичном обращении пациентов была зарегистрирована IV стадия заболевания. При этом сравнительный анализ по показателю

II стадии заболевания выявил значимое ( $p=0,0309$ ) различие. В группе с сахарным диабетом было зарегистрировано 11 (32,35%) пациентов со II стадией заболевания, в то время как в группе контроля – 3 (10,00%) пациента.

Сравнительный анализ рассматриваемых групп пациентов значимых различий между ними по локализации первичного опухолевого очага не выявил.

Анализ степени злокачественности опухолевого процесса в группе с сахарным диабетом позволил определить, что в данной группе пациентов чаще была зарегистрирована промежуточная (58,82%) степень злокачественности.

В обеих группах значительно чаще отсутствовал карциноидный синдром – 82,35% в группе с сахарным диабетом, 86,67 в группе без сахарного диабета. Сравнительный анализ различий между группами не показал.

## **5.2 Оценка факторов метаболического синдрома**

Для оценки влияния на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования до начала лечения пациентов с НЭО ЖКТ были исследованы следующие показатели:

- наличие/отсутствие СД 2 типа;
- уровень глюкозы крови до начала лечения;
- индекс массы тела пациента;
- наличие карциноидного синдрома.

В целом по всем пациентам с НЭО ЖКТ медиана выживаемости без прогрессирования составила 45 ( $\pm 12,3$ ) месяцев (медиана общей выживаемости не достигнута).

В таблице 25 представлены результаты оценки влияния на выживаемость наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа.

Таблица 25 – Влияние наличия сахарного диабета 2 типа на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ

Выживаемость	СД	n (%)	5-летняя выживаемость, % ( $\pm$ SE)	Медиана ( $\pm$ SE)	95% доверительный интервал		ОР (95% ДИ)	Хи-квадрат (p)
					нижняя граница	верхняя граница		
ОВ, мес.	нет	30 (46,9)	76,4 ( $\pm$ 7,8)	НД	НД	НД	С	0,734
	есть	34 (53,1)	73,6 ( $\pm$ 8,5)	101,0 ( $\pm$ 5,7)	89,7	112,3	1,18 (0,45-3,11)	
ВБП, мес.	нет	30 (46,9)	41,6 ( $\pm$ 11,0)	47,0 ( $\pm$ 11,2)	25,0	69,0	С	0,535
	есть	34 (53,1)	36,1 ( $\pm$ 8,6)	19,0 ( $\pm$ 19,7)	0,00	57,6	1,22 (0,65-2,29)	

Примечание – НД – медиана не достигается; С – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.

Пятилетняя выживаемость в группе без СД 2 типа составляет 76,4% ( $\pm$ 7,8), в группе с СД 2 типа – 73,6% ( $\pm$ 8,5). Медиана общей выживаемости в группе без сахарного диабета 2 типа не достигается, в группе с наличием СД 2 типа составляет 101 ( $\pm$ 5,7) месяц, различия между группами статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Не достигается медианы означает, что все пациенты выбыли из-под наблюдения раньше, чем умерло 50% пациентов. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования в группе без СД равна 41,6% ( $\pm$ 11,0), в группе с СД – 36,1% ( $\pm$ 8,6). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе без СД составляет 47 ( $\pm$ 11,2) месяца в группе СД – 19 ( $\pm$ 19,7) месяцев, однако, несмотря на значительную разницу, данные различия также статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Графики функций дожития для общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по группам СД представлены на рисунках 27, 28 соответственно.

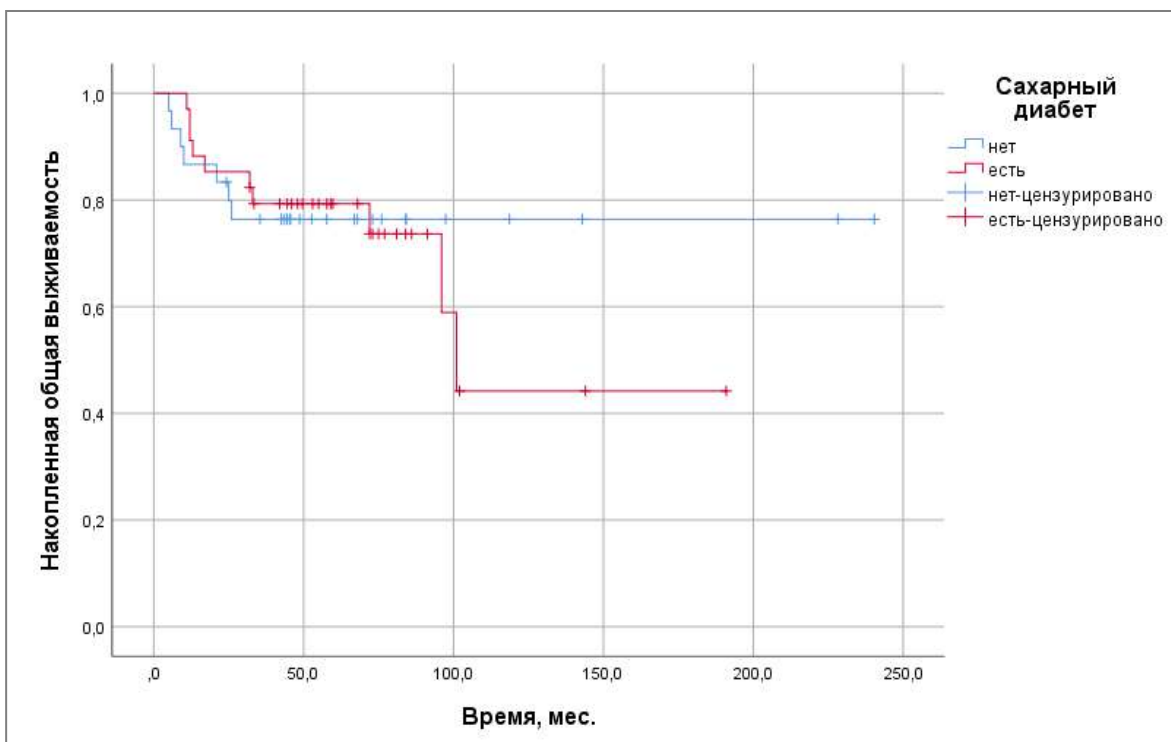


Рисунок 27 – Функция дожития (общая выживаемость) пациентов с НЭО ЖКТ по группам наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа

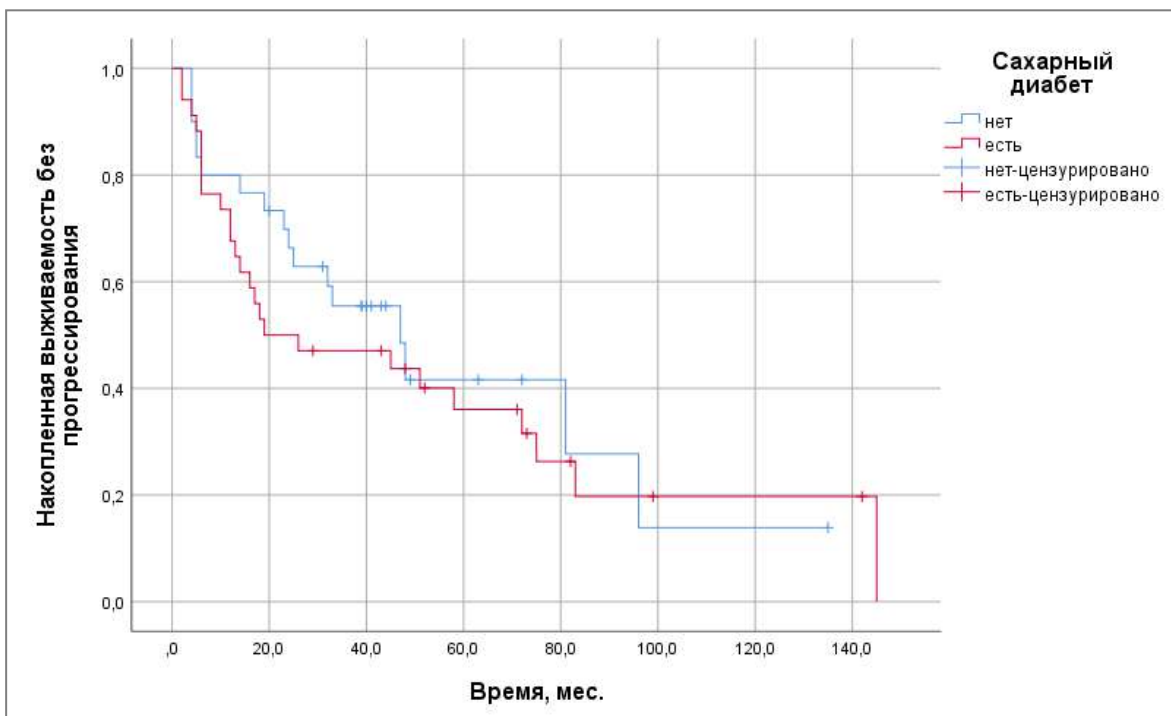


Рисунок 28 – Функция дожития (выживаемость без прогрессирования) пациентов с НЭО ЖКТ по группам наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа

В таблице 26 представлены оценки показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по группам с повышенным или нормальным уровнем глюкозы. Пятилетняя общая выживаемость составляет 83,7% ( $\pm 6,7$ ) в группе пациентов с нормальным, и 68,2% ( $\pm 9,5$ ) – с повышенным уровнем глюкозы в крови. Медиана общей выживаемости в группе с нормальным уровнем глюкозы не достигается, в группе с повышенным составляет 101 ( $\pm 15,1$ ) месяц. Различия являются статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Таблица 26 – Влияние повышенного уровня глюкозы на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ

Выжи- ваемость	Уровень глюкозы	n (%)	5-летняя выживаемость, % ( $\pm$ SE)	Медиана ( $\pm$ SE)	95% доверительный интервал		ОР (95% ДИ)	Хи- квадрат (p)
					нижняя граница	верхняя граница		
ОВ, мес.	повы- шена	32 (50,7)	68,2 ( $\pm 9,5$ )	101,0 ( $\pm 15,1$ )	71,49	130,51	2,27 (0,79-6,55)	0,130
	норма	31 (49,2)	83,7 ( $\pm 6,7$ )	НД	НД	НД	С	
БП, мес.	повы- шена	32 (50,7)	26,8 ( $\pm 9,2$ )	25,0 ( $\pm 16,9$ )	0,00	58,26	1,65 (0,88-3,12)	0,121
	норма	31 (49,2)	41,9 ( $\pm 12,0$ )	81,0 ( $\pm 37,9$ )	6,59	155,42	С	

Примечание – НД – медиана не достигается; С – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.

Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составляет 41,6% ( $\pm 12$ ) в группе с нормальным, и 26,8% ( $\pm 9,2$ ) в группе с повышенным уровнем глюкозы. Медиана выживаемости без прогрессирования составляет 81 ( $\pm 37,9$ ) в группе с нормальным, и 25 ( $\pm 16,9$ ) в группе с повышенным уровнем глюкозы. Однако данные различия также являются статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Функции дожития представлены на рисунках 29, 30 соответственно.

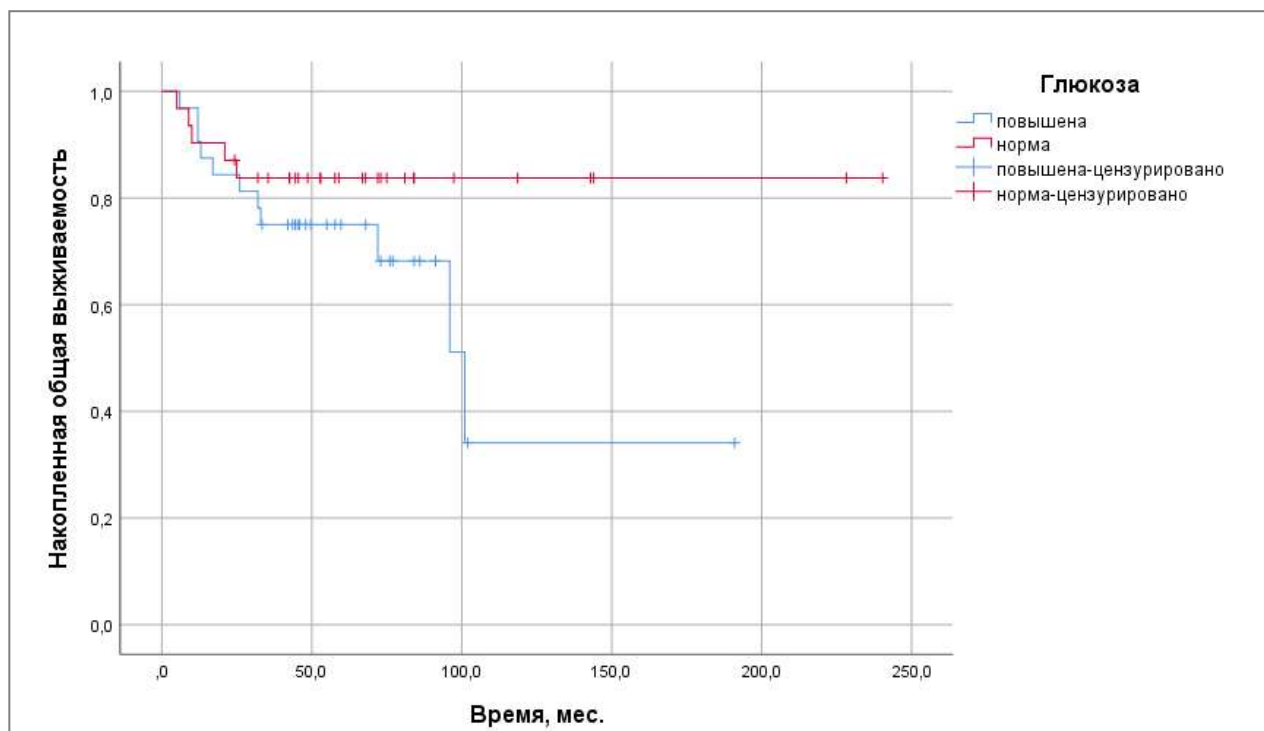


Рисунок 29 – Функция дожития (общая выживаемость) пациентов с НЭО ЖКТ по группам повышенного/нормального уровня глюкозы

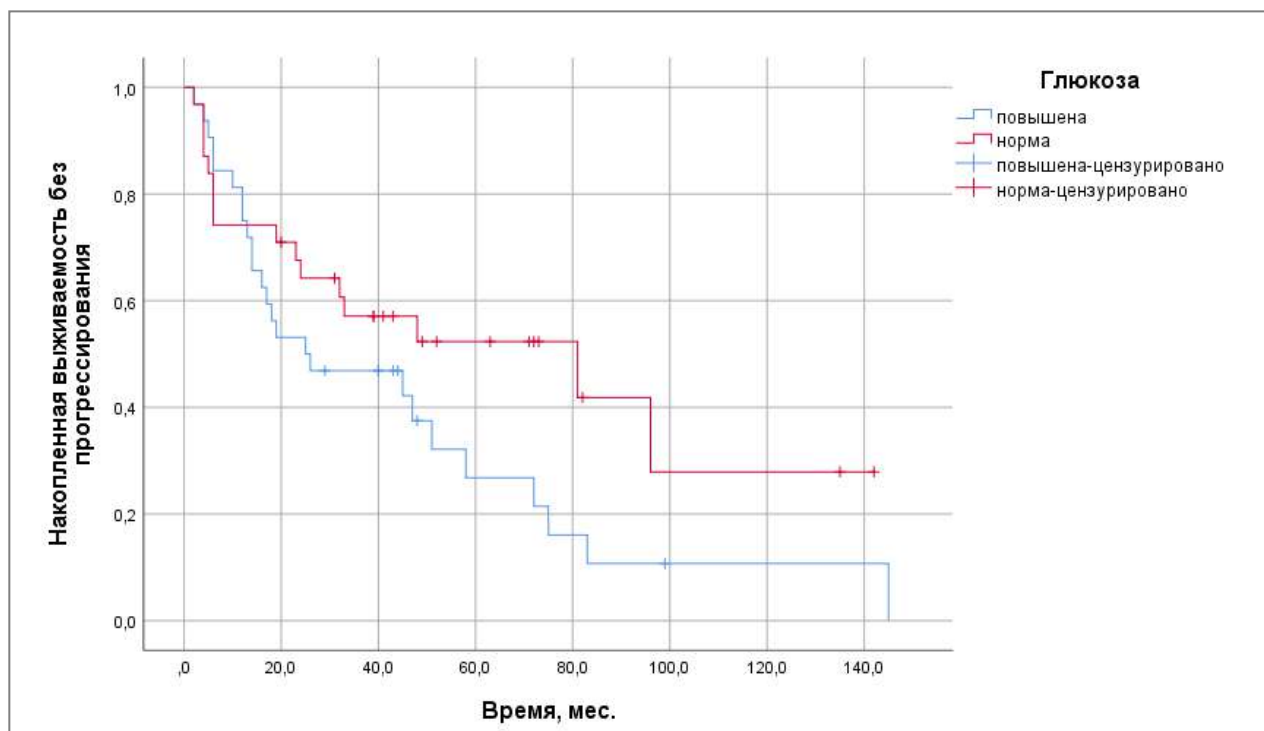


Рисунок 30 – Функция дожития (выживаемость без прогрессирования) пациентов с НЭО ЖКТ по группам повышенного/нормального уровня глюкозы



В таблице 27 представлены результаты оценки влияния веса на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. В зависимости от величины ИМТ пациенты разделены на следующие группы: имеющие нормальный вес, избыточный вес, ожирение 1 и 2 типа. Пятилетняя выживаемость составила 75,7% ( $\pm 7,1$ ) для пациентов с нормальным, 70% ( $\pm 20,8$ ) для пациентов с избыточным весом, 80% ( $\pm 12,6$ ) для пациентов с ожирением 1 типа (ожирение 2 типа имел только 1 пациент, что не позволяет рассчитать пятилетнюю выживаемость). Медиана общей выживаемости составила 96 ( $\pm 18,4$ ) месяцев для пациентов с избыточным весом, 101 ( $\pm 0,00$ ) месяц для пациентов с ожирением 1 степени, 32 месяца для пациента с ожирением 2 типа и не достигается для пациентов с нормальным весом. Различия между группами статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 27 – Влияние веса на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ

Выжи- ваемость	Вес	n (%)	5-летняя выжи- ваемость, % ( $\pm$ SE)	Медиана ( $\pm$ SE)	95% доверительный интервал		ОР (95% ДИ)	Хи- квадрат (p)
					нижняя граница	верхняя граница		
ОВ, мес.	нормальный	37 (58,7)	75,7 ( $\pm 7,1$ )	НД	НД	НД	С	0,451
	избыточный	15 (23,8)	70,0 ( $\pm 20,8$ )	96,0 ( $\pm 18,4$ )	59,93	132,07	0,86 (0,23-3,19)	0,818
	1 степень ожирения	10 (15,9)	80,0 ( $\pm 12,6$ )	101,0 ( $\pm 0,00$ )	–	–	1,26 (0,34-4,69)	0,728
	2 степень ожирения	1 (1,6)	0,00 ( $\pm 0,00$ )	32,0 (-)	–	–	5,14 (0,63-41,78)	0,126

## Продолжение таблицы 27

Выжи- ваемость	Вес	n (%)	5-летняя выжи- ваемость, % ( $\pm$ SE)	Медиана ( $\pm$ SE)	95% доверительный интервал		ОР (95% ДИ)	Хи- квадрат (p)
					нижняя граница	верхняя граница		
ВБП, мес.	нормальный	37 (58,7)	38,8 ( $\pm$ 9,6)	47,0 ( $\pm$ 23,4)	1,14	92,86	C	0,643
	избыточный	15 (23,8)	18,8 ( $\pm$ 14,8)	24,0 ( $\pm$ 4,4)	15,37	32,63	1,53 (0,72-3,25)	0,271
	1 степень ожирения	10 (15,9)	25,0 ( $\pm$ 19,4)	16,0 ( $\pm$ 26,2)	0,00	67,36	1,51 (0,64-3,59)	0,346
	2 степень ожирения	1 (1,6)	0,00 ( $\pm$ 0,00)	51,0 (-)	–	–	1,41 (0,19-10,58)	0,738

Примечание – НД – медиана не достигается; (-) – стандартные ошибки невозможно рассчитать из-за малого числа нецензурированных наблюдений; C – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.

Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 38,8% ( $\pm$ 9,6) для пациентов с нормальным, 18,8% ( $\pm$ 14,8) для пациентов с избыточным весом, 25% ( $\pm$ 19,4) для пациентов с ожирением 1 типа. Медиана выживаемости без прогрессирования составляет 47 ( $\pm$ 23,4) месяцев для пациентов с нормальным, 24 ( $\pm$ 4,4) месяца для пациентов с избыточным, 16 ( $\pm$ 26,2) для пациентов с ожирением 1 типа и 51 месяц для пациента с ожирением 2 типа. Различия между группами статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Соответствующие функции дожития представлены на рисунках 31, 32.

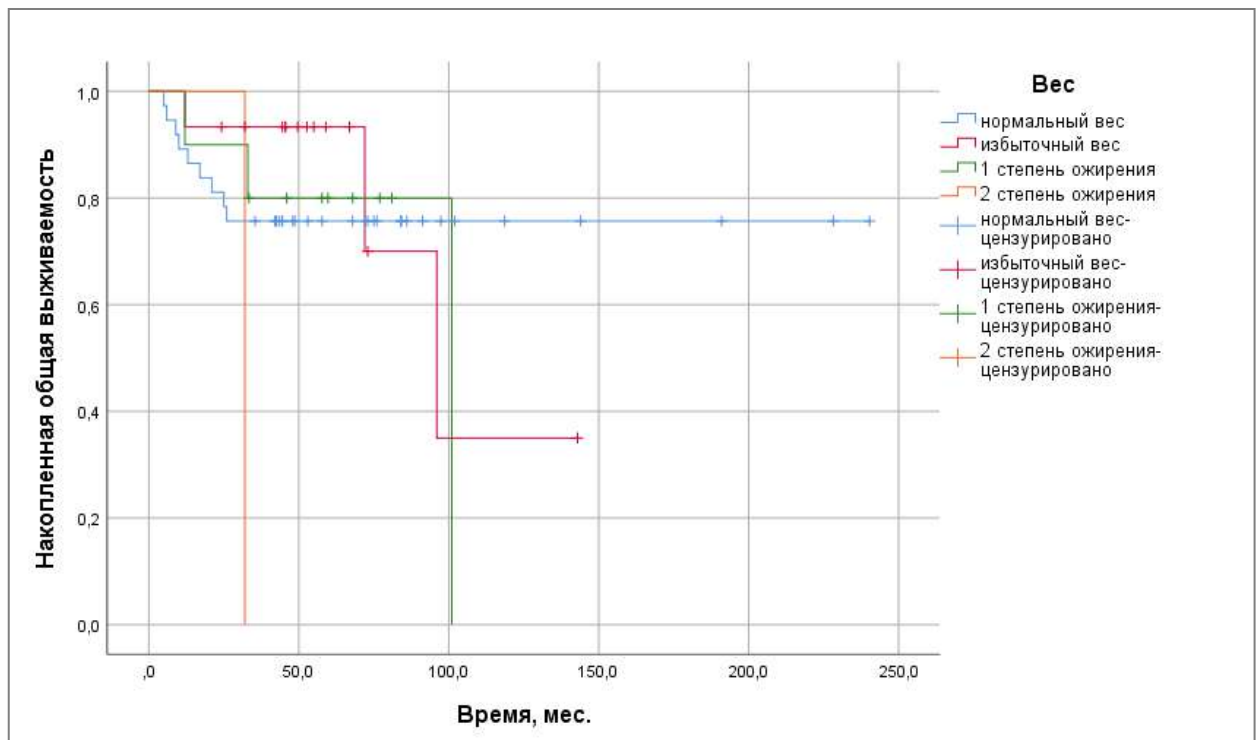


Рисунок 31 – Функция дожития (общая выживаемость) пациентов с НЭО ЖКТ по группам веса

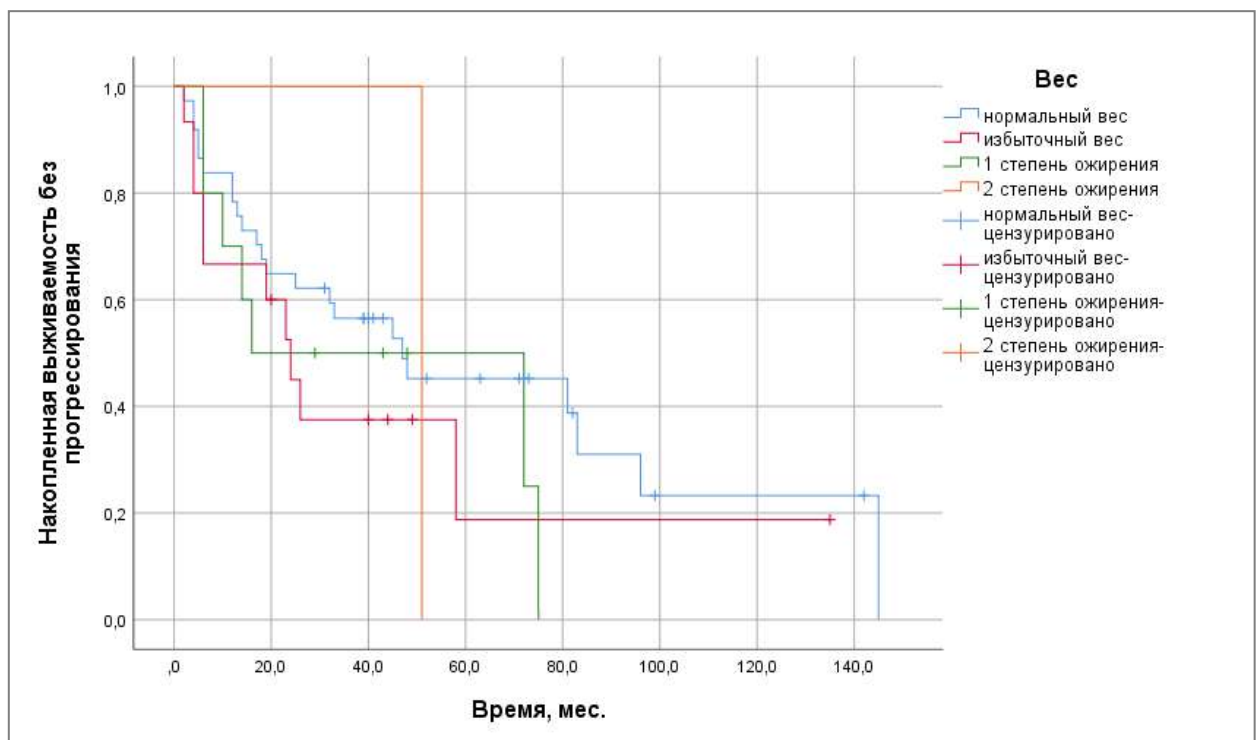


Рисунок 32 – Функция дожития (выживаемость без прогрессирования) пациентов с НЭО ЖКТ по группам веса

В таблице 28 представлена оценка общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для групп пациентов с наличием или отсутствием карциноидного синдрома. Пятилетняя выживаемость пациентов с карциноидным синдромом составляет 70% ( $\pm 14,5$ ), без – 75% ( $\pm 6,8$ ), медиана выживаемости не достигается, различия между группами статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 28 – Влияние наличия карциноидного синдрома на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ

Выживаемость	Карциноидный синдром	n (%)	5-летняя выживаемость, % ( $\pm SE$ )	Медиана ( $\pm SE$ )	95% доверительный интервал		ОР (95% ДИ)	Хи-квадрат (p)
					нижняя граница	верхняя граница		
ОВ, мес.	Нет	54 (84,4)	75,0 ( $\pm 6,8$ )	НД	НД	НД	С	0,711
	Есть	10 (15,6)	70,0 ( $\pm 14,5$ )	НД	НД	НД	1,27 (0,36-4,42)	
ВВП, мес.	Нет	54 (84,4)	45,4 ( $\pm 7,26$ )	51,0 ( $\pm 20,8$ )	10,27	91,73	С	0,006
	Есть	10 (15,6)	10,0 ( $\pm 9,5$ )	17,0 ( $\pm 10,3$ )	0,00	37,14	2,63 (1,27-5,43)	

Примечание – НД – медиана не достигается; С – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.

Пятилетняя выживаемость без прогрессирования пациентов с карциноидным синдромом составляет 10% ( $\pm 9,5$ ), без – 45,4% ( $\pm 7,26$ ), медиана выживаемости без прогрессирования – соответственно 17 ( $\pm 10,3$ ) месяцев и 51 ( $\pm 20,8$ ) месяцев. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Наличие карциноидного синдрома повышает риск прогрессирования в 2,63 раза (95% ДИ 1,27-5,43).

Соответствующие функции дожития представлены на рисунках 33, 34.

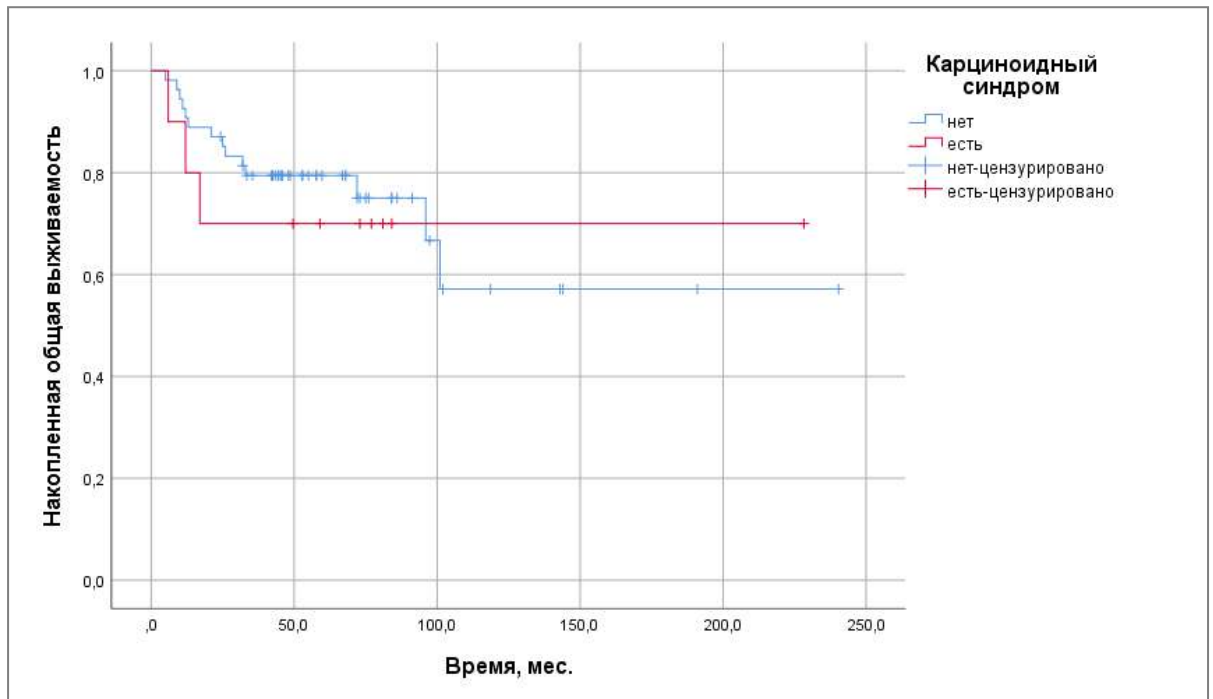


Рисунок 33 – Функция дожития (общая выживаемость) пациентов с НЭО ЖКТ по группам наличия/отсутствия карциноидного синдрома

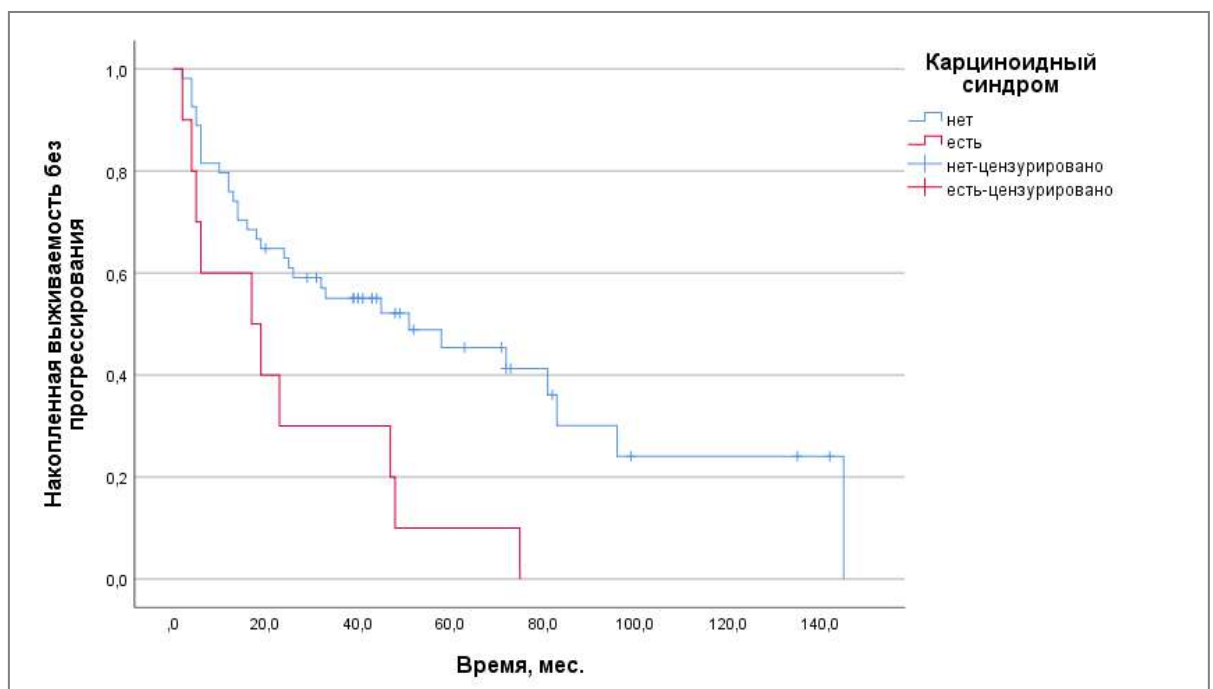


Рисунок 34 – Функция дожития (выживаемость без прогрессирования) пациентов с НЭО ЖКТ по группам наличия/отсутствия карциноидного синдрома

В таблице 29 представлены результаты оценки влияния уровня глюкозы в крови и индекса массы тела на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ. Как видно, ИМТ не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость ( $p>0,05$ ). Уровень глюкозы влияет статистически значимо ( $p<0,05$ ). При повышении уровня глюкозы на 1 ммоль/л риски смерти возрастают в 1,43 раза (95% ДИ 1,12-1,82), риски прогрессирования – в 1,2 раза (95% ДИ 1,02-1,42).

Таблица 29 – Влияние уровня глюкозы и ИМТ на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ

Выживаемость	Фактор	ОР (95% ДИ)	Хи-квадрат (p)
ОВ, мес.	Глюкоза	1,43 (1,12-1,82)	0,004
	ИМТ	1,03 (0,93-1,13)	0,626
ВБП, мес.	Глюкоза	1,20 (1,02-1,42)	0,029
	ИМТ	1,05 (0,98-1,11)	0,154

Таким образом, можно сделать вывод, что на общую выживаемость влияет уровень глюкозы в крови, на выживаемость без прогрессирования – наличие карциноидного синдрома и уровень глюкозы.

Далее было проведено исследование влияния факторов на выживаемость по группам с наличием СД 2 типа и при его отсутствии. Результаты для общей выживаемости представлены в таблице 30. К рассмотренным выше факторам были добавлены локализация опухоли, ее стадия и распространенность.

Повышенный уровень глюкозы, ИМТ, карциноидный синдром не оказывают статистически значимого влияния на общую выживаемость в обеих группах ( $p>0,05$ ).

Таблица 30 – Влияние факторов на общую выживаемость пациентов с НЭО ЖКТ по группам наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа

СД	Фактор	Значение	n (%)	Медиана (±SE)	ОР (95% ДИ)	Хи-квадрат (p)
Нет	Глюкоза	повышена	7 (23,3)	НД	1,29 (0,25-6,68)	0,758
		норма	23 (76,7)	НД	С	
Есть		повышена	25 (73,5)	101,0 (±15,3)	0,03 (0,00-17,08)	0,280
		норма	8 (23,5)	НД	С	
Нет	Глюкоза, значение				0,81 (0,31-2,12)	0,666
Есть	Глюкоза, значение				2,15 (1,4-3,3)	<0,001
Нет	ИМТ				0,87 (0,70-1,09)	0,222
Есть	ИМТ				1,09 (0,97-1,24)	0,154
Нет	Вес	нормальный	22 (73,3)	25,0 (±11,14)	С	0,314
		избыточный	8 (26,7)	НД	0,03 (0,00-28,57)	
		1 степень ожирения	–	–	–	–
		2 степень ожирения	–	–	–	–
Есть		нормальный	15 (44,1)	НД	С	0,126
		избыточный	7 (20,6)	72,0 (±43,4)	5,36 (0,82-35,03)	0,08
		1 степень ожирения	10 (29,4)	101,0 (±0,00)	3,09 (0,51-18,80)	0,222
		2 степень ожирения	1 (2,9)	32,0 (-)	19,37 (1,47-253,7)	0,024
Нет	Карциноидный синдром	нет	26 (86,7)	НД	С	0,872
		есть	4 (13,3)	НД	1,19 (0,14-9,90)	
Есть		нет	28 (82,4)	101,0 (-)	С	0,505
		есть	6 (17,6)	НД	1,73 (0,35-8,57)	

Продолжение таблицы 30

СД	Фактор	Значение	n (%)	Медиана (±SE)	ОР (95% ДИ)	Хи- квадрат (p)
Нет	Локализация	желудок	7 (23,3)	НД	С	0,930
		двенадцати- типерстная кишка	1 (3,3)	НД	1,10 (0,00)	1,00
		тонкая кишка	7 (23,3)	НД	1,10 (0,00-1,16*10 <sup>207</sup> )	1,00
		толстая кишка	1 (3,3)	25,0 (-)	287470 (0,00-5,56*10 <sup>157</sup> )	0,944
		прямая кишка	3 (10,0)	НД	1,10 (0,00-7,62*10 <sup>262</sup> )	1,00
		поджелудочная железа	9 (30,0)	НД	127491 (0,00-2,45*10 <sup>157</sup> )	0,948
		без первично выявленного очага	2 (6,7)	10,0 (-)	455212 (0,00-8,78*10 <sup>157</sup> )	0,942
Есть	Локализация	желудок	10 (29,4)	НД	С	0,013
		двенадцати- типерстная кишка	–	–	–	–
		тонкая кишка	9 (26,5)	101,0 (±0,00)	1,49 (0,21-10,67)	0,692
		толстая кишка	–	–	–	–
		прямая кишка	1 (2,9)	32,0 (-)	13,45 (1,01-177,7)	0,049
		поджелудочная железа	12 (35,3)	96,0 (±56,8)	1,62 (0,27-9,78)	0,602
		без первично выявленного очага	2 (5,9)	11,0 (-)	46,7 (4,21-518,8)	0,002
Нет	Стадия	I	13 (43,3)	НД	С	0,172
		II	11 (36,7)	НД	3,51 (0,37-33,74)	0,277
		III	6 (20,0)	25,0 (-)	8,28 (0,86-79,84)	0,068



Продолжение таблицы 30

СД	Фактор	Значение	n (%)	Медиана (±SE)	ОР (95% ДИ)	Хи- квадрат (p)
Есть		I	10 (29,4)	НД	С	0,074
		II	20 (58,8)	96,0 (±56,8)	5,62 (0,62-50,6)	0,124
		III	4 (11,8)	33,0 (±20,0)	16,54 (1,41-194,24)	0,026
Нет	Распро- страненность	локализованный	12 (40,0)	НД	С	0,608
		местно- распростра- ненный	5 (16,7)	НД	84140,6 (0,00-6,1*10 <sup>163</sup> )	0,952
		генерали- зованный	13 (43,3)	НД	246987,8 (0,00-1,8*10 <sup>164</sup> )	0,947
Есть	локализованный	локализованный	16 (47,1)	НД	С	0,101
		местно- распростра- ненный	5 (14,7)	101,0 (±0,00)	3,16 (0,45-22,45)	0,250
		генерали- зованный	13 (38,2)	96,0 (±0,00)	6,42 (1,17-35,18)	0,032

Примечание – НД – медиана не достигается; (-) – стандартные ошибки невозможно рассчитать из-за малого числа нецензурированных наблюдений; С – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.

Уровень глюкозы не оказывает значимого влияния на общую выживаемость пациентов без СД 2 типа, а у пациентов с СД значимо ( $p < 0,05$ ) повышает риск смерти в 2,15 раза (95%ДИ 1,4-3,3) при повышении уровня глюкозы на 1 ммоль/л.

Наличие 2 степени ожирения при СД 2 типа повышает риск смерти в 19,37 раза (95% ДИ 1,47-253,7,  $p < 0,05$ ) по сравнению с нормальным весом. При отсутствии СД вес не оказывает значимого влияния на общую выживаемость.

При отсутствии СД 2 типа локализация опухоли не оказывает значимого влияния на общую выживаемость ( $p > 0,05$ ). При наличии СД и локализации

опухоли в прямой кишке риск смерти возрастает в 13,45 раз (95% ДИ 1,01-177,7), без первично выявленного очага – в 46,7 раз (95% ДИ 4,21-518,8) по сравнению с локализацией в желудке ( $p < 0,05$ ).

При отсутствии СД стадия не оказывает статистически значимого влияния на общую выживаемость ( $p > 0,05$ ). При наличии СД и III стадии риск смерти возрастает в 16,54 раза (95% ДИ 1,41-194,24,  $p < 0,05$ ) по сравнению с I стадией.

При отсутствии СД 2 типа распространенность процесса не влияет на общую выживаемость ( $p > 0,05$ ). При наличии СД 2 типа и генерализованном процессе риски смерти возрастают в 6,42 раза (95% ДИ 1,17-35,18,  $p < 0,05$ ).

В таблице 31 представлены результаты многофакторного анализа влияния на общую выживаемость.

Таблица 31 – Многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2 типа

Фактор	Значение	ОР (95% ДИ)	Хи-квадрат (p)
Глюкоза		3,03 (1,60-5,74)	0,001
Локализация	желудок	С	0,043
	тонкая кишка	2,25 (0,25-20,15)	0,467
	прямая кишка	1,18 (0,07-19,27)	0,906
	поджелудочная железа	1,17 (0,14-9,70)	0,881
	без первично выявленного очага	608,7 (8,96-41370,8)	0,003
Примечание – С – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.			

Были рассмотрены разные комбинации факторов, подбор факторов в модель осуществлялся по критерию хи-квадрат с учетом взаимной корреляции факторов. Модель включает два фактора – уровень глюкозы и локализацию опухоли. При наличии СД 2 типа и одной и той же локализации опухоли повышение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л повышает риск смерти в 3 раза (95% ДИ 1,6-5,7,  $p < 0,01$ ). При наличии СД 2 типа и фиксированном

уровне глюкозы в крови локализация опухоли без первично выявленного очага повышает риски смерти в 608,7 раза (95% ДИ 8,96-41370,8,  $p < 0,01$ ) по сравнению с локализацией в желудке. Полученная модель статистически значима (хи-квадрат=19,38,  $p=0,004$ ).

В таблице 32 представлены результаты оценки влияния факторов на выживаемость без прогрессирования по группам с наличием и отсутствием СД 2 типа.

Таблица 32 – Влияние факторов на выживаемость без прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ по группам наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа

СД	Фактор	Значение	n (%)	Медиана ( $\pm$ SE)	ОР (95% ДИ)	Хи- квадрат (p)
Нет	Глюкоза	повышена	7 (23,3)	47,0 ( $\pm$ 0,00)	1,31 (0,41-4,18)	0,653
		норма	23 (76,7)	48,0 ( $\pm$ 20,14)	С	
Есть		повышена	25 (73,5)	19,0 ( $\pm$ 7,49)	2,46 ( $\pm$ 0,73-8,36)	0,141
		норма	8 (23,5)	НД	С	
Нет	Глюкоза, значение				1,18 (0,61-2,28)	0,628
Есть	Глюкоза, значение				1,22 (0,99-1,51)	0,062
Нет	ИМТ				0,96 (0,83-1,11)	0,577
Есть	ИМТ				1,06 (0,99-1,14)	0,102
Нет	Вес	нормальный	22 (73,3)	47,0 ( $\pm$ 13,1)	С	0,336
		избыточный	8 (26,7)	НД	0,54 (0,15-1,89)	
		1 степень ожирения	–	–	–	–
		2 степень ожирения	–	–	–	–

Продолжение таблицы 32

СД	Фактор	Значение	n (%)	Медиана (±SE)	ОР (95% ДИ)	Хи- квадрат (p)
Есть		нормальный	15 (44,1)	83,0 (±48,93)	С	0,058
		избыточный	7 (20,6)	6,0 (±1,3)	4,63 (1,54-13,87)	0,006
		1 степень ожирения	10 (29,4)	16,0 (±26,2)	2,09 (0,72-6,05)	0,174
		2 степень ожирения	1 (2,9)	51,0 (-)	2,17 (0,26-18,09)	0,475
Нет	Карци- ноидный синдром	нет	26 (86,7)	81,0 (±42,7)	С	0,154
		есть	4 (13,3)	23,0 (±21,0)	2,31 (0,73-7,32)	
Есть		нет	28 (82,4)	45,0 (±25,88)	С	0,060
		есть	6 (17,6)	6,0 (±7,96)	2,46 (0,96-6,29)	
Нет	Локализация	желудок	7 (23,3)	НД	С	0,201
		двенадца- типёрстная кишка	1 (3,3)	НД	0,00 (0,00)	0,991
		тонкая кишка	7 (23,3)	47,0 (±11,4)	2,25 (0,44-11,70)	0,332
		толстая кишка	1 (3,3)	19,0 (-)	10,35 (0,83-128,56)	0,069
		прямая кишка	3 (10,0)	НД	0,00 (0,00)	0,982
		поджелудочная железа	9 (30,0)	14,0 (±13,4)	4,74 (0,94-23,84)	0,059
		без первично выявленного очага	2 (6,7)	5,0 (-)	18,79 (2,10-167,9)	0,009
Есть	Локализация	желудок	10 (29,4)	26,0 (±22,93)	С	0,036
		двенадца- типёрстная кишка	–	–	–	–
		тонкая кишка	9 (26,5)	6,0 (±0,99)	2,99 (1,04-8,61)	0,043
		толстая кишка	–	–	–	–
		прямая кишка	1 (2,9)	51,0 (-)	1,56 (0,18-13,28)	0,683

Продолжение таблицы 32

СД	Фактор	Значение	n (%)	Медиана (±SE)	ОР (95% ДИ)	Хи- квадрат (p)
Есть		поджелудочная железа	12 (35,3)	58,0 (±27,58)	0,81 (0,26-2,52)	0,714
		без первично выявленного очага	2 (5,9)	5,0 (-)	6,66 (1,21-36,74)	0,030
Нет	Стадия	I	13 (43,3)	48,0 (±1,0)	C	0,638
		II	11 (36,7)	33,0 (±7,7)	1,68 (0,56-5,05)	0,359
		III	6 (20,0)	19,0 (±17,1)	1,50 (0,41-5,44)	0,536
Есть		I	10 (29,4)	18,0 (±34,39)	C	0,389
		II	20 (58,8)	19,0 (±29,66)	1,30 (0,50-3,38)	0,597
		III	4 (11,8)	16,0 (±12,0)	2,44 (0,67-8,87)	0,175
Нет	Распространенность	локализованный	12 (40,0)	81,0 (±0,00)	C	0,003
		местно-распространенный	5 (16,7)	96,0 (±57,1)	0,42 (0,04-4,44)	0,471
		генерализованный	13 (43,3)	23,0 (±10,8)	7,46 (1,93-28,84)	0,004
Есть		локализованный	16 (47,1)	145,0 (±0,00)	C	0,028
		местно-распространенный	5 (14,7)	51,0 (±41,63)	2,46 (0,77-7,82)	0,128
		генерализованный	13 (38,2)	16,0 (±6,59)	3,58 (1,40-9,21)	0,008

Примечание – НД – медиана не достигается; (-) – стандартные ошибки невозможно рассчитать из-за малого числа нецензурированных наблюдений; C – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.

Повышенный уровень глюкозы, уровень глюкозы в крови, ИМТ, наличие карциноидного синдрома, стадия не оказывают статистически значимого

влияния на выживаемость без прогрессирования как в группе с СД 2 типа, так и в группе пациентов без СД 2 типа ( $p > 0,05$ ).

В группе пациентов, не имеющих СД 2 типа, на выживаемость без прогрессирования не оказывают статистически значимого влияния избыточный вес или ожирение ( $p > 0,05$ ). В группе с СД наличие избыточного веса повышает риск прогрессирования в 4,63 раза (95% ДИ 1,54-13,87,  $p < 0,01$ ) по сравнению с нормальным весом.

У пациентов без СД 2 типа локализация опухоли без первично выявленного очага повышает риск прогрессирования в 18,79 раза (95% ДИ 2,1-167,9,  $p < 0,01$ ) по сравнению с локализацией в желудке. У пациентов с СД 2 типа локализация опухоли в тонкой кишке повышает риск прогрессирования в 2,99 раза (95% ДИ 1,04-8,61), а с локализацией без первично выявленного очага – в 6,66 раза (95% ДИ 1,21-36,74) по сравнению с локализацией в желудке ( $p < 0,05$ ).

У пациентов без СД 2 типа генерализованный процесс повышает риск прогрессирования в 7,46 раза (95% ДИ 1,93-28,84), а у пациентов с СД – в 3,58 раза (95% ДИ 1,4-9,21) по сравнению с локализованным процессом ( $p < 0,05$ ).

Подобрать многофакторную модель, статистически значимо объясняющую выживаемость без прогрессирования пациентов с СД 2 типа не удалось.

Таким образом, между группами пациентов с наличием и отсутствием СД 2 типа существуют различия по влиянию на общую выживаемость ожирения, уровня глюкозы в крови, локализации опухоли, стадии и распространенности процесса. По влиянию на выживаемость без прогрессирования между группами пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа существуют различия по влиянию избыточного веса, локализации опухоли, распространенности процесса. Несмотря на то, что напрямую наличие или отсутствие СД не влияет на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, в сочетании с данными факторами он статистически значимо повышает риски смерти и прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ.

## Глава 6

### ГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

#### 6.1 Общая характеристика больных

Учитывая то, что в настоящий момент основными прогностическими маркерами течения НЭО ЖКТ являются только индекс пролиферацию и число митозов, понимание молекулярно-генетической природы данной нозологии позволит расширить наши взгляды на прогностические и предиктивные факторы.

Основная задача данной главы подробное описание пациентов, опухолевый материал которых направлен на геномное секвенирование нового поколения.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возможность подписать форму добровольного информированного согласия на участие в данном исследовании.
2. Возраст – старше 18 лет.
3. Верифицированный нейроэндокринная опухоль органов желудочно-кишечного тракта.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Отсутствие пригодного для тестирования опухолевого материала.

Под нашим наблюдением находилось 40 пациентов, в возрасте от 27 до 86 лет (средний возраст  $63,23 \pm 2,62$  (95% ДИ 57,92-69,53)), которые получали лечение и последующее диспансерное наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2015 по 2022 гг. Период наблюдения составил 84 месяца. В исследуемой когорте больных, чей опухолевый материал был исследован, женщин было больше – 27 (67,5%) чем мужчин – 13 (32,5%) ( $p < 0,0001$ ). У всех пациентов на этапе первичной

диагностики была верифицирована нейроэндокринная опухоль ЖКТ. У большинства пациентов – 13 (32,5%) – первичный очаг локализовался в поджелудочной железе, у 11 (27,5%) – тонкая кишка, у 8 (20%) – желудок. Другие отделы ЖКТ поражались значительно реже: прямая кишка – у 3 (7,5%), двенадцатиперстная кишка – у 1 (2,5%), толстая кишка – у 1 (2,5%) пациентов. Следует отметить, что у 3 (7,5%) пациентов локализацию первичного опухолевого очага выяснить не удалось, однако ИГХ-подтип опухоли свидетельствует о принадлежности опухоли к желудочно-кишечному тракту. Распределение больных по полу и возрасту (согласно классификации возрастных групп ВОЗ, 2016) представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по полу и возрасту

Возраст	Пол	
	мужчины, абс. (%)	женщины, абс. (%)
18-44 года (молодой возраст)	1 (2,5%)	7 (17,5%)
45-59 лет (средний возраст)	3 (7,5%)	3 (7,5%)
60-74 года (пожилой возраст)	6 (15%)	8 (20%)
75-90 лет (старческий возраст)	3 (7,5%)	9 (22,5%)
старше 90 лет (долгожители)	0	0
Итого:	13 (32,5%)	27 (67,5%)

При анализе возраста пациентов, следует отметить, что среди всех возрастных групп преобладали пациенты пожилого (60-74 года по классификации ВОЗ, 2016) – 14 (35%) ( $p < 0,0001$ ).

Всем пациентам, после верификации процесса и инструментального обследования по всем системам и органам, произведено стадирование опухолевого процесса по классификации TNM, 7-я редакция. Учитывая существующие клинические рекомендации, стадирование по системе TNM осуществлялось в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.



Распределение пациентов по каждому дескриптору представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по системе TNM (7-я редакция)

T	Количество, абс. (%)
1	8 (20%)
2	6 (15%)
3	8 (20%)
4	9 (22,5%)
Не определено	9 (22,5%)
N	Количество, абс. (%)
0	15 (37,5%)
1	15 (37,5%)
2	10 (25%)
3	0
X	0
M	Количество, абс. (%)
0	21 (52,5%)
1	19 (47,5%)

При первичной постановке диагноза у большинства пациентов первичный опухолевый очаг укладывался в категории T1 – 8 (20%) пациентов и T2 – 6 (15%) пациентов. У 8 (20%) пациентов первичный опухолевый очаг был расценен как T3, а у 9 (22,5%) больных как T4. У 9 (22,5%) пациентов определение дескриптора T было невозможно в связи с проведением первичного хирургического вмешательства в стационарах неонкологического профиля и отсутствием данных в первичной медицинской документации больных.

У 15 (37,5%) пациентов при первичной постановке диагноза поражения регионарных лимфатических узлов выявлено не было. Так же у 15 (37,5%)

больных поражение регионарного лимфатического аппарата соответствовало критерию N1. А регионарное поражение в объеме N2 было зарегистрировано только у 10 (25%) пациентов. Пациенты, у которых поражение регионарных лимфатических узлов, которое было бы расценено как T3 или поражение регионарного лимфатического аппарата на первичном этапе оценено не было, отсутствовали.

Проведенное комплексное обследование позволило выявить у 19 (47,5%) больных наличие отдаленных метастазов; 21 (52,5%) пациентов признаков диссеминации процесса не имели.

## **6.2 Методы морфологического исследования**

Для верификации опухолевого процесса применяли гистологическое исследование операционного материала.

Гистологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Послеоперационный материал в операционной фиксировался в 3% растворе формалина и доставлялся в патологоанатомическое отделение, где регистрировался в установленном порядке. Продолжительность этапа фиксации в среднем составляла 24 часа. По истечении суток материал изымали из раствора формалина, промывали в проточной воде, высушивали на фильтровальной бумаге и заливали парафином (парафиновый метод заливки). Залитый парафином материал помещали в термостат и выдерживали 24 часа при температуре 37 °С с целью равномерного и полного пропитывания тканевого образца парафином. После завершения данного этапа – этапа проводки материала – из готового парафинового блока с помощью микротомы приготавливали гистологические срезы, толщиной не более 10-15 мкм. Срезы должны быть хорошо расплавлены, без образования складок и разрывов.

Полученные срезы наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. На данном этапе необходимо следить, чтобы окраска срезов была равномерной, с четким дифференцированием различных структур. Полученные срезы должны быть хорошо просветлены.

Готовые гистологические препараты подвергались микроскопическому исследованию: обзорный осмотр проводили под увеличением, кратным 5-10, а прицельный – под увеличением, кратным 25-40.

После верификации диагноза «нейроэндокринный рак органов желудочно-кишечного тракта» с помощью морфологического исследования была определена степень дифференцировки опухолевого процесса, имеющая для рассматриваемой нозологии важное прогностическое значение. Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки опухолевого процесса представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по степени злокачественности

G	Количество, абс. (%)
1	14 (35%)
2	19 (47,5%)
3	7 (17,5%)

Опухоль у 14 (35%) пациентов была со степенью злокачественности G1, у большинства 19 (47,5%) – у со степенью злокачественности G2. Только у 7 (17,5%) больных при морфологическом исследовании степень злокачественности G3 ( $p < 0,00001$ ).

### ***6.2.1. Иммуногистохимическое исследование образца опухолевой ткани с целью определения уровня пролиферации***

С целью определения уровня пролиферативной активности опухоли, оцениваемой с помощью анализа экспрессии Ki-67, больных рассматриваемой когорты, произведено иммуногистохимическое исследование образца опухолевой ткани.

Материал поступал в лабораторию для иммуногистохимического исследования в виде парафиновых блоков.

При микроскопическом исследовании выбирался наиболее подходящий блок, содержащий опухолевую ткань. С данного блока нарезались срезы толщиной 4 микрон, которые помещали на стёкла с поли-L-лизиновым покрытием. Срезы подсушивались, депарафинировались и подвергались демаскировке антигенов при помощи цитратного буфера в условиях водяной бани,  $t=95\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 30 минут. После чего они остывали при комнатной температуре и промывались трис-буфером с твином. Каждый срез обводился парафиновым карандашом, после чего осуществлялось ингибирование эндогенной пероксидазы 3% перекисью водорода в течение 20 минут. Затем на каждый срез наносилось антитело (Клон SP6, антитела кроличьи, моноклональные, разведение 1:200, фирма производитель LabVision), экспозиция длилась 1 час на термостойке в условиях «водяной бани» при температуре  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Для визуализации реакции антиген-антитело применялась полимерная система детекции EnVision компании DAKO, в качестве хромогена использовался диаминобензидин. Контрокрашивание ядер осуществлялось при помощи гематоксилина Майера. После каждого из этапов до окрашивания диаминобензидином стекла со срезами промывались в трис-буфере с твином pH 7,1 фирмы BioOptica. Стекла заключались в среду BioMount фирмы BioOptica.

Оценка проводилась в проценте (%) позитивно окрашенных клеток в представленном образце.

### **6.2.2 Молекулярно-генетическое тестирование опухолевого материала методом секвенирования нового поколения (NGS)**

С целью определения в опухолевом материале следующих генов-ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11, TP53, POLE, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIK3CA, MET ex14, BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27, KIT, PDGFRA, P13Ca использовался метод секвенирования нового поколения (NGS).

Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche») и рекомендуемых производителем реактивов. Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»).

Биоинформационный анализ осуществлялся следующим образом:

1. Удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством прочтения.
2. Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) при помощи алгоритма BWA-MEM.
3. Проверка качества исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.
4. Поиск нуклеотидных вариаций для герминальных мутаций с помощью GATK HaplotypeCaller + UnifiedGenotyper (с получением объединенного VCF-файла).
5. Поиск нуклеотидных вариаций для соматических мутаций с помощью Mutect2 + Strelka (с получением объединенного VCF-файла).
6. поиск структурных вариаций с помощью Lumpy и Manta (с получением объединенного VCF-файла и генерированием визуальных данных для валидации результатов анализа).

7. Обработка VCF-файлов с помощью программы SnpSift (критерий фильтрации – глубина прочтения более 10).

8. Аннотирование с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC/gnomAD, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen), Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional), базы данных BIC.

### 6.3 Результаты

Было проведено геномное секвенирование 40 опухолевых образцов пациентов с диагнозом НЭО ЖКТ.

На первом этапе был произведен пересмотр 40 опухолевых блоков пациентов с диагнозом нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Для верификации опухолевого процесса применяли гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухолевого материала.

Морфологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

После повторного подтверждения диагноза «нейроэндокринная опухоль органов желудочно-кишечного тракта» с помощью морфологического исследования была определена степень дифференцировки опухолевого процесса, имеющая для рассматриваемой нозологии важное прогностическое значение.

Согласно разделению по степени дифференцировки НЭО ЖКТ – 14 опухолей имели степень **злокачественности** G1 (35%), 19 – G2 (47,5%), 7 – G3 (17,5%).

Второй этап работы представлял собой молекулярно-генетическое тестирование опухолевого материала методом секвенирования нового

поколения (NGS). Исследование проводилось в условиях Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем имени Сергея Березина (исполнитель – Гордиев М.Г.). В опухолевом материале произведено определение следующих генов-ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11, TP53, POLE, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIK3CA, MET ex14, BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27, KIT, PDGFRA, PIK3Ca.

Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche») и рекомендуемых производителем реактивов. Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»).

Биоинформационный анализ осуществлялся следующим образом:

1. Удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством прочтения.
2. Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) при помощи алгоритма BWA-MEM.
3. Проверка качества исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.
4. Поиск нуклеотидных вариаций для герминальных мутаций с помощью GATK HaplotypeCaller + UnifiedGenotyper (с получением объединенного VCF-файла).
5. Поиск нуклеотидных вариаций для соматических мутаций с помощью Mutect2 + Strelka (с получением объединенного VCF-файла).
6. Поиск структурных вариаций с помощью Lumpy и Manta (с получением объединенного VCF-файла и генерированием визуальных данных для валидации результатов анализа).
7. Обработка VCF-файлов с помощью программы SnpSift (критерий фильтрации – глубина прочтения более 10).

8. Аннотирование с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC/gnomAD, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen), Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional), базы данных VIC.

Результаты: в 9 образцах из 40 (22,5%) были выявлены патогенные мутации. Также в исследуемых образцах встречались такие мутации как PTEN (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1), PIK3CA (2,5%/1), RB1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 2), CHEK2 (2,5%/1) (в сочетании с POLE), MLH1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1). Наиболее частыми были мутации BRCA 1 (3/7,5%) и BRCA 2 (3/7,5%).

Анализируя частоту встречаемости мутаций, стоит отметить, что только одна мутация встречалась в 4 случаях из 9 (44%), в остальных 5 случаях встречались по 2 мутации в 1 опухолевом образце (56%) [8]. Общее процентное распределение среди мутаций представлено на рисунке 35.

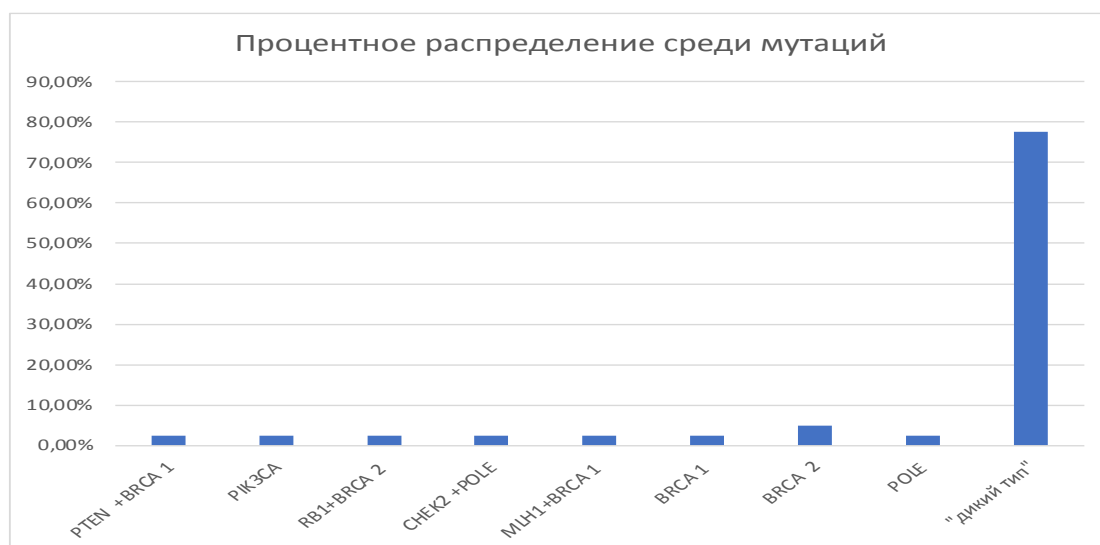


Рисунок 35 – Процентное распределение среди мутаций



Нами проведена попытка проанализировать влияние мутаций в структуре НЭО ЖКТ анализируемой когорты больных на показатели выживаемости больных. Не смотря на тот факт, что медианы общей выживаемости ни в группе больных с наличием мутаций, ни в группе больных с «диким» типом опухоли на момент среза данных не достигнуты, средний показатель ОВ в группе «дикого» типа составил  $188,81 \pm 17,34$  (95% ДИ 155,42-222,19) месяцев, а в группе больных с наличием какой-либо мутации –  $49,35 \pm 8,35$  (95% ДИ 32,98-65,72) ( $p=0,527$ ). Медиана времени без прогрессирования в группе больных с «диким» типом генов составила 33,00 (95% ДИ 13,00-81,00) месяцев, в группе пациентов с наличием мутаций – 24,00 (95% ДИ 5,00-24,00) месяцев ( $p=0,830$ ).

Как представлено на рисунке 36 – медианы ОВ в группе больных с отсутствием и наличием мутаций в настоящее время еще не достигнуты.

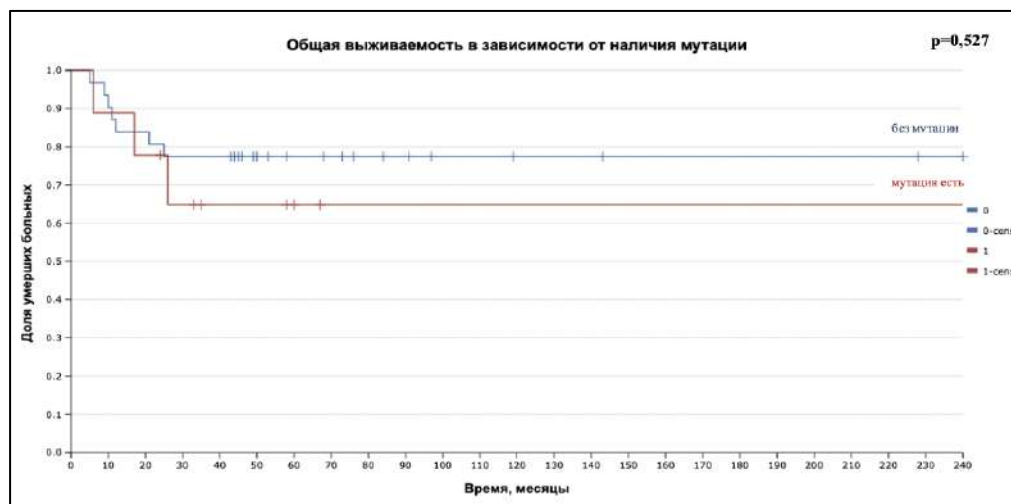


Рисунок 36 – Общая выживаемость в зависимости от наличия мутация

Средняя ОВ в группе больных без выявленных мутаций составила  $188,81 \pm 17,03$  месяца (95% ДИ 155,42-222,19). Средняя ОВ в группе с наличием какой-либо мутации составила  $49,35 \pm 8,35$  месяцев (95% ДИ 32,98-65,72). Значимой разницы при сравнении кривых выживаемости не получено ( $p=0,527$ ), однако расхождение кривых свидетельствует о наличие возможной уверенной тенденции.

На рисунке 37 представлена выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия мутаций, Медиана ВБП в группе больных с отсутствием какой-либо мутации в структуре опухоли составила 33,00 месяцев (95% 19,00-81,00).

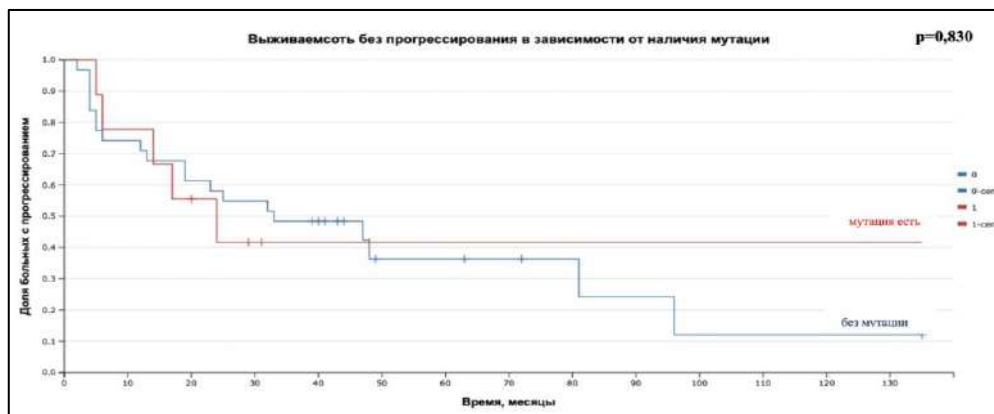


Рисунок 37 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия мутаций

Медиана ВБП в группе больных с выявленной мутацией составила 24,00 месяца (95% ДИ 14,00-49,00) и, хоть и незначимо, но уступала медиане ВБП больных с «диким типом» опухоли –  $p=0,830$ .

Однако, анализируя кривые выживаемости без прогрессирования, необходимо отметить наличие их перекреста, что свидетельствует об увеличении риска прогрессирования заболевания в группе больных с «диким типом» опухоли на 48 месяце течения заболевания, что требует дальнейшего изучения.

Именно молекулярно-генетическое профилирование может стать опорой для выстраивания более индивидуализированных алгоритмов лечения пациентов. Результаты данного исследования позволяют рассчитывать на то, что при проведении исследования на большей когорте пациентов с НЭО ЖКТ можно получить результаты, которые расширят наши знания о данной нозологии и позволят дополнить уже имеющуюся информацию о факторах

прогноза и предикторах ответа на лечение. Для улучшения показателей выживаемости и индивидуализации лечения пациентов стоит уделять особое внимание молекулярно-генетическому исследованию НЭО ЖКТ. Результаты данного исследования могут впоследствии расширить наши знания о данной нозологии и позволят дополнить уже имеющуюся информацию о факторах прогноза и предикторах ответа на лечение.

## Глава 7

## РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

### 7.1 Разработка алгоритма выбора оптимальной тактики первичного лечения для больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта

Общая характеристика больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта представлена в таблице 36.

Таблица 36 – Общая характеристика пациентов с НЭО ЖКТ, включенных в окончательный анализ

Признак	Абс., (%)
Общее количество больных	16
Пол:	
мужчины	6 мужчин (37,5%)
женщины	10 женщин (62,5%)
Возраст, средний возраст (годы)	66,13 лет [61-78]
Стадия опухолевого процесса	
I	2 (12,5%)
II	1 (6,25%)
III	2 (12,5%)
IV	11 (68,75%)
I	2 (12,5%)
Локализация первичного очага:	
желудок	1 (6,25%)
поджелудочная железа	8 (50%)

Продолжение таблицы 36

Признак	Абс., (%)
толстая кишка	2 (12,5%)
тонкая кишка	1 (6,25%)
БПО	4 (25%)
Степень злокачественности:	
G1	3 (18,75%)
G2	9 (56,25%)
G3	4 (25%)
Проведенное лечение:	
Лекарственная терапия	7(43,75%)
Хирургия +лекарственная терапия	3 (18,75%)
Хирургия	5 (31,25%)
Симптоматическая терапия	1 (6,25%)

С целью определения алгоритма выбора тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, на основании полученных нами данных о влиянии изучаемых факторов на прогноз течения заболевания и риск развития его прогрессирования, нами проведен окончательный анализ, в который были включены 16 пациентов с верифицированным диагнозом «Нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с июня 2015 по 2021 гг., у которых были проанализированы все изучаемые прогностические маркеры.

В исследуемой когорте пациентов с верифицированным НЭО ЖКТ было 6 мужчин (37,5%) и 10 женщин (62,5%). Возраст пациентов варьировал от 27 до 86 лет, средний возраст составил  $66,13 \pm 10,27$  лет (95% ДИ 61,1-71,16). Общая характеристика пациентов, включенных в окончательный анализ представлены в таблице 36.

Большинству пациентов 11 (68,75%) при первичном обращении была диагностирована IV стадия заболевания, у 2 (12,5%) пациентов I стадия. Стадия

III была характерна для 2 (12,5%) случаев. Наиболее редко – 1 (6,25%) была диагностирована II стадия заболевания.

У большинства больных – 8 (50%) первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе, у 1 (6,25%) в тонкой кишке, у 2 (12,5%) в толстой кишке. Опухоли, локализованные в желудке, встречались в 1 (6,25%) случаев. У 4 (25%) – без первичного очага.

При иммуногистохимическом исследовании у большинства больных – 9 (56,25%) была выявлена промежуточная степень злокачественности. Низкая степень встречалась в 4 (25%) случаев. Наиболее редко – 3 (18,75%) встречалась степень злокачественности G1.

С целью оптимизации выбора тактики первичного лечения на первом этапе все больные были разделены на следующие группы: группа больных, которым проводилось только лекарственное лечение – 7 пациентов, группа пациентов, которым проводилось только хирургическое лечение – 3 пациента, группа пациентов, которым проводилось хирургическое и лекарственное лечение – 5 пациентов. Также 1 пациент получал только симптоматическую терапию. Все пациенты получали лечение согласно действующим протоколам.

### ***7.1.2 Общая характеристика клинико-лабораторных и морфологических факторов прогноза течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта***

С целью проведения окончательного анализа в анализируемую когорту были включены только пациенты, у которых был хотя бы один неблагоприятный фактор (НФ), выявленный по результатам подгруппового анализа. Перечень неблагоприятных факторов и пороговое значение каждого из них, свидетельствующие о неблагоприятном течении заболевания или

высоком риске прогрессирования опухолевого процесса, представлено в таблице 37.

Таблица 37 – Факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ

№ п/п	Фактор	Пороговое значение
1	Ki-67	>5%
Показатели периферической крови (визит исходной оценки)		
2	Относительное число нейтрофилов	>58,30%
3	Относительное число лимфоцитов	≤30%
4	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ)	>1,85

В результате финального анализа было установлено, что количество неблагоприятных факторов прогноза высокого риска прогрессирования в рассматриваемой когорте больных с диагнозом «НЭО ЖКТ» варьировало от 0 до 5; среднее значение составило  $2,63 \pm 1,45$  (95% ДИ 1,85-3,40).

**7.2 Результаты оценки диагностической значимости факторов неблагоприятного прогноза у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта**

На следующем этапе нашего исследования мы провели ROC-анализ с целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) количества значимых факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания у больных НЭО ЖКТ.

**7.3 Анализ влияния факторов неблагоприятного прогноза  
на время без прогрессирования больных нейроэндокринными опухолями  
желудочно-кишечного тракта**

Оценка влияния выявленных факторов неблагоприятного прогноза на продолжительность жизни и время без прогрессирования больных представлена в таблице 38.

Таблица 38 – Оценка влияния факторов неблагоприятного прогноза на продолжительность жизни и время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ (результаты ROC-анализа)

Показатель	Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	p-value	Порог отсечения (cut-off: количество неблагоприятных факторов)	Чувствительность	Специфичность
Время без прогрессирования	0,936±0,073 (0,695-0,998)	<0,0001	>2	76,92	100,00

Площадь под ROC-кривой, характеризующая влияние значимых неблагоприятных факторов на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, составила 0,936±0,073 (95% ДИ 0,695-0,998). Данная модель была статистически значима ( $p < 0,0001$ ), а качество модели было отличным (рисунок 38).



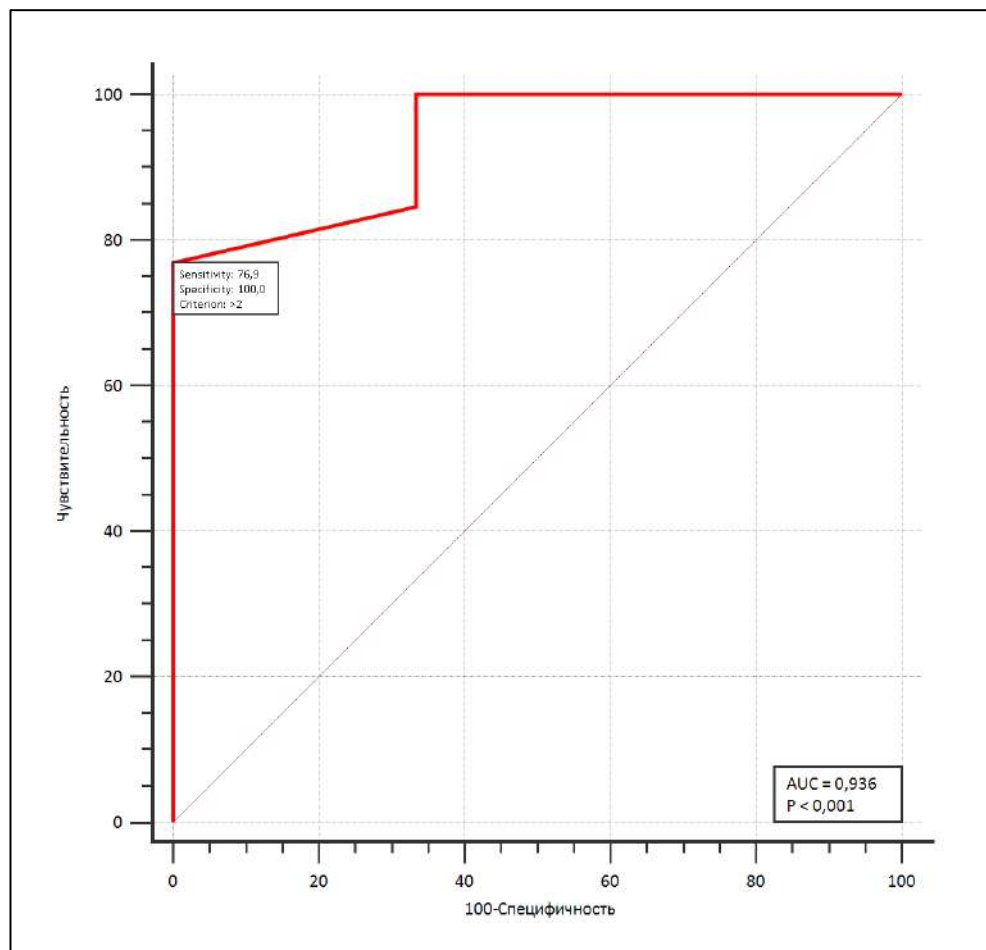


Рисунок 38 – Результаты ROC-анализа зависимости показателя времени без прогрессирования от количества факторов неблагоприятного прогноза

Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 3 и более факторов неблагоприятного прогноза на момент первичной оценки негативно влияло на время без прогрессирования больных. Чувствительность данного теста составила 76,92%, что позволяет использовать его как скрининговый, а специфичность составила 100,00%, что позволять использовать данный тест как подтверждающий (конфирматорный).

Влияние количества неблагоприятных факторов на течение заболевания представлены на рисунке 39.

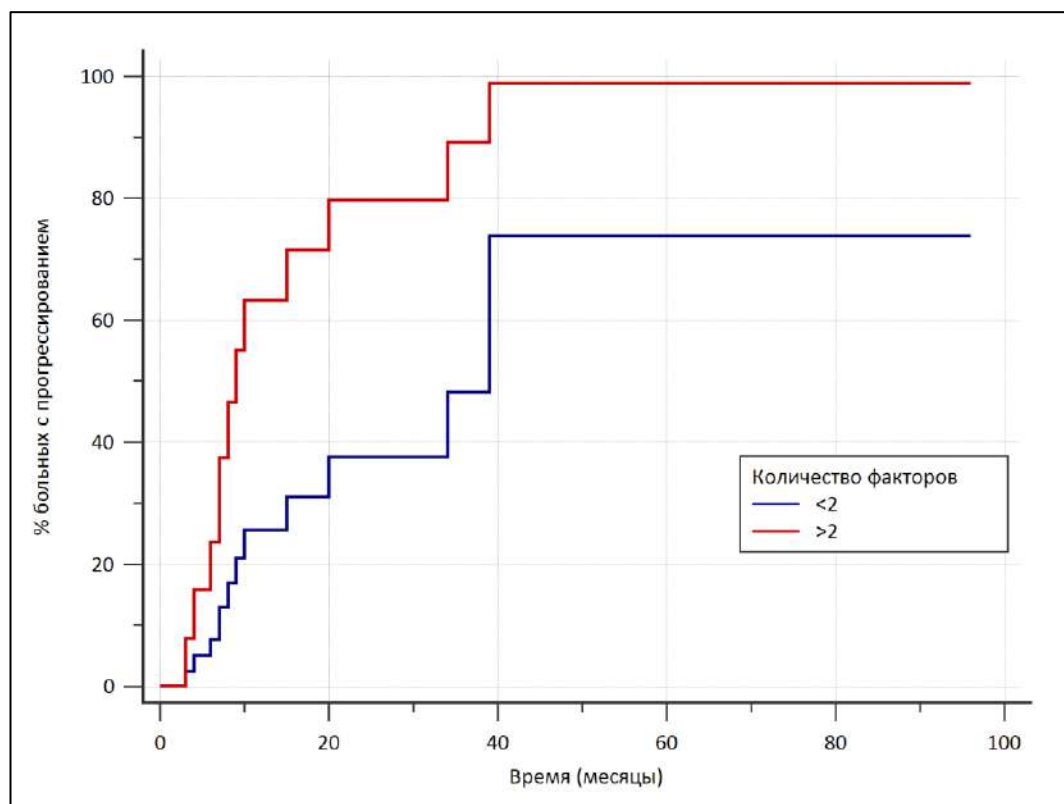


Рисунок 39 – Модель относительного риска прогрессирования заболевания у больных НЭО ЖКТ в зависимости от наличия неблагоприятных факторов прогноза течения заболевания и их количества

Наличие у больного  $>2$  факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67%:  $p=0,0013$ ;  $OR=1,67$ , 95% ДИ 1,05-1,78.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выявить независимые дополнительные прогностические факторы, значимо влияющие на риск развития прогрессирования НЭО ЖКТ, что позволяет создать шкалу для использования в клинической практике (таблица 39).

Таблица 39 – Оценка факторов неблагоприятного прогноза НЭО ЖКТ

№ п/п	Фактор	Пороговое значение	Баллы: 0 – нет 1 – есть
1	Экспрессия Ki-67	>5%	
Показатели периферической крови (визит исходной оценки)			
2	Относительное число нейтрофилов	>58,30%	
3	Относительное число лимфоцитов	≤30%	
4	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	>1,85	
Общее количество факторов (баллов)			

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные зарубежных и отечественных исследований, за последние 40 лет говорят о значительном приросте заболеваемости нейроэндокринными опухолями всех локализаций, в том числе и желудочно-кишечного тракта.

На протяжении последних десятилетий алгоритмы и подходы к классификации нейроэндокринных опухолей пересматривались, однако, из факторов, определяющих прогноз и течение заболевания можно выделить – индекс пролиферативной активности (Ki-67) и локализацию первично очага нейроэндокринной опухоли.

Однако, эти общепризнанные факторы неблагоприятного прогноза в некоторых клинических ситуациях не отражают реальное течение заболевания. Именно этот парадокс в клиническом течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта требует дополнительного изучения.

В России серии исследований, посвященных поиску факторов неблагоприятного прогноза среди факторов системного воспаления и некоторых параметров метаболического синдрома при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта не проводилось, и потому работа, выполненная в ФГБОУ ВО СПбГУ (г. Санкт-Петербург), имеет особое значение. В исследование было включено 298 пациентов, пролеченных по поводу нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта в период с 2015 по 2021 год согласно стандартным протоколам. Целью исследования являлось улучшение результатов лечения онкологических пациентов, с помощью определения прогностических факторов у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

При анализе базы данных следует сделать акценты на некоторых моментах. А именно – большинство опухолевых образцов большинства пациентов была степень злокачественности G1 – 144 (48,32%) образца или G2 – 115 (38,59%). Только у 39 (13,09%) больных при морфологическом

исследовании степень злокачественности G3 ( $p < 0,00001$ ). Также стоит отметить, что у значимого большинства больных – 257 (86,24%) – на момент начала заболевания никаких проявлений карциноидного синдрома зарегистрировано не было ( $p < 0,0001$ ). Среди 41 (13,76%) приливы ощущали 21 (51,22%) пациент, боли в животе – 15 (36,59%), диарею – 35 (85,37%) больных. У 18 (43,90%) больных карциноидный синдром проявлялся только одним симптомом – приливами или диареей. У 18 (43,90%) было зарегистрировано сочетание двух симптомов: приливы и боли в животе были зарегистрированы у 2 (4,88%) пациентов, приливы в сочетании с диареей и боли в животе в сочетании с диареей – у 8 (19,51%) соответственно. У 5 (12,20%) пациентов на момент первичной диагностики НЭО ЖКТ карциноидный синдром проявлялся сочетанием всех трех симптомов. Проведенный нами анализ показал полную корреляцию с мировыми данными, где частота регистрации карциноидного синдрома не более 20% и наиболее частым симптомом карциноидного синдрома являются приливы.

При анализе данных, полученных при оценке проведенного лечения, стоит остановиться на достаточно большой доле больных, которым на 1 этапе проведено хирургическое лечение (80,20% ( $p < 0,00001$ )). Эти данные говорят о том, что выявление опухолей на ранней стадии позволяет выполнить на первом этапе хирургическое лечение. Несмотря на тот факт, что хирургический метод явился основным методом инициального лечения, характер проведенного оперативного вмешательства не всегда был радикальным. Согласно проанализированным данным, радикальное хирургическое лечение было проведено у 177 (74,06%) из 239 пациентов, циторедуктивное хирургическое вмешательство – у 55 (23,01%). Учитывая, что хирургическое лечение имеет ключевое значение в лечении нейроэндокринных опухолей, такой процент хирургического лечения крайне положительно характеризует учреждение, в котором проводилась курация пациентов.

Остановливаясь на показателях выживаемости пациентов, стоит отметить, что медиана ОВ больных НЭО ЖКТ на момент среза данных не достигнута,

а средняя продолжительность жизни больных рассматриваемой когорты составила  $210,40 \pm 8,51$  месяцев (95% ДИ 193,72-227,08). Медиана ВБП в рассматриваемой когорте больных составила 81,00 месяц (95% ДИ 59,00-156,00). Полученные данные характеризуют нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта как индолентное онкологическое заболевание.

Степень злокачественности высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей в значительной степени влияет на показатели выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями. Так, медиана ОВ больных с G1, на момент среза данных не достигнута и значимо ( $p < 0,0001$ ) превышает медиану ОВ больных с G 2 (HR=0,39, 95% ДИ 0,24-0,65), которая на момент среза данных также не достигнута) и G3 опухолями, которая составила 20,0 месяцев (95% ДИ 12,00-31,00) (HR=0,09, 95% ДИ 0,04-0,21). Полученные нами цифры абсолютно оправдывают внедрение новой классификации нейроэндокринных опухолей куда введена степень злокачественности G3.

Наибольшая медиана ВБП определена у больных, первичный опухолевый очаг у которых был локализован в области червеобразного отростка, где она составила 192,0 месяцев (95% ДИ 192,0-204,0) и значимо ( $p < 0,0001$ ) превысил медиану ВБП в группе больных без выявленного первичного очага (медиана ВБП 11,0 (95% ДИ 6,0-20,0); HR=0,06, 95% ДИ 0,01-0,38). Полученные данные позволяют задуматься о том, чтобы оптимизировать алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей без первично-выявленного очага в сторону интенсификации.

При анализе влияния факторов системного воспаления, выявлено, что независимыми неблагоприятными факторами, увеличивающими риск прогрессирования заболевания явились: исходный уровень относительного числа нейтрофилов периферической крови  $>58,30\%$  ( $p=0,0336$ , ОР 1,05: 95% ДИ 1,01-1,09), исходный уровень относительного числа лимфоцитов периферической крови  $\leq 30\%$  ( $p=0,0443$ , ОР 1,03: 95% ДИ 1,01-1,06) и НЛИ  $>1,85$  ( $p=0,0228$ ; ОР 1,17: 95% ДИ 1,02-1,34). Полученные результаты свидетельствуют о том, что столь доступные в рутинной клинической практике

анализы и расчетные индексы являются крайне перспективными прогностическими факторами, которые позволят оптимизировать существующие алгоритмы лечения пациентов.

Анализируя влияние некоторых факторов метаболического синдрома, можно сказать, что между группами пациентов с наличием и отсутствием СД 2 типа существуют различия по влиянию на общую выживаемость ожирения, уровня глюкозы в крови, локализации опухоли, стадии и распространенности процесса. По влиянию на выживаемость без прогрессирования между группами пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа существуют различия по влиянию избыточного веса, локализации опухоли, распространенности процесса. Несмотря на то, что напрямую наличие или отсутствие СД не влияет на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, в сочетании с данными факторами он статистически значительно повышает риски смерти и прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ. Полученные данные подталкивают к выводам о том, что следует и дальше заниматься исследованиями по поиску прогностических факторов в выбранном направлении. Учитывая, что нейроэндокринные опухоли происходят из эндокринных клеток, которые в свою очередь регулируют метаболические процессы.

Один из этапов работы был посвящен тестированию опухолевых блоков пациентов с нейроэндокринными опухолями ЖКТ с помощью секвенирования нового поколения. Полученные результаты: в 9 образцах из 40 (22,5%) были выявлены патогенные мутации. В исследуемых образцах встречались такие мутации как PTEN (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1), PIK3CA (2,5%/1), RB1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 2), CHEK2 (2,5%/1) (в сочетании с POLE), MLH1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1). Наиболее частыми были мутации BRCA 1 (3/7,5%) и BRCA 2 (3/7,5%). Конечно, полученные данные не позволяют сделать какого-либо практического вывода, учитывая небольшую выборку. Однако, данные результаты позволяют надеяться, что дальнейшие исследования могут расширить наши знания о молекулярной природе нейроэндокринных опухолей ЖКТ. Особого внимания заслуживают мутации зародышевой линии, учитывая

частоту их встречаемости при нашем исследовании. У пациентов, которые имеют патогенные соматические мутации BRCA, имеет смысл изучение ответов на лечение препаратами платины. Также обращает на себя внимание то, что у пациентов обнаружены такие мутации как POLE (что является благоприятным признаком для рака эндометрия), мутация PIK3CA (как возможная точка приложения таргетного препарата, который зарегистрирован при гормонположительном раке молочной железы с данной мутацией), мутация MLH1 (проявление микросателлитной нестабильности).

С целью определения алгоритма выбора тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, на основании полученных нами данных о влиянии изучаемых факторов на прогноз течения заболевания и риск развития его прогрессирования, нами проведен окончательный анализ, в который были включены 16 пациентов с верифицированным диагнозом «Нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с июня 2015 по 2021 гг., у которых были проанализированы все изучаемые прогностические маркеры.

С целью проведения окончательного анализа в анализируемую когорту были включены только пациенты, у которых был хотя бы один неблагоприятный фактор, выявленный по результатам подгруппового анализа. Перечень неблагоприятных факторов и пороговое значение каждого из них, свидетельствующие о неблагоприятном течении заболевания или высоком риске прогрессирования опухолевого процесса – Ki-67>5%, относительное число лимфоцитов  $\leq 30\%$ , нейтрофильно-лимфоцитарный индекс  $> 1,85$ . В результате финального анализа было установлено, что количество неблагоприятных факторов прогноза высокого риска прогрессирования в рассматриваемой когорте больных с диагнозом «НЭО ЖКТ» варьировало от 0 до 5; среднее значение составило  $2,63 \pm 1,45$  (95% ДИ 1,85-3,40).

На заключительном этапе работы был проведен ROC-анализ с целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off)



количества значимых факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания у больных НЭО ЖКТ.

Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 2 и более факторов неблагоприятного прогноза на момент первичной оценки негативно влияло на время без прогрессирования больных. Чувствительность данного теста составила 76,92%, что позволяет использовать его как скрининговый, а специфичность составила 100,00%, что позволять использовать данный тест как подтверждающий (конфирматорный). Наличие у больного  $>2$  факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67%:  $p=0,0013$ ;  $OR=1,67$ , 95% ДИ 1,05-1,78.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выявить независимые дополнительные прогностические факторы, значимо влияющие на риск развития прогрессирования НЭО ЖКТ, что позволяет создать шкалу для использования в клинической практике. Разработанная шкала впоследствии позволит рационализировать выбор тактики лечения больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

## ВЫВОДЫ

1. Независимыми неблагоприятными факторами, увеличивающими риск прогрессирования заболевания, явились: исходный уровень относительного числа нейтрофилов  $>58,30\%$  ( $p=0,0336$ , ОР 1,05: 95% ДИ 1,01-1,09), исходный уровень относительного числа лимфоцитов  $\leq 30\%$  ( $p=0,0443$ , ОР 1,03: 95% ДИ 1,01-1,06) и НЛИ  $>1,85$  ( $p=0,0228$ ; ОР 1,17: 95% ДИ 1,02-1,34).

2. При наличии СД 2 типа и одной и той же локализации опухоли повышение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л повышает риск смерти в 3 раза (95% ДИ 1,6-5,7,  $p<0,01$ ). При наличии СД 2 типа и фиксированном уровне глюкозы в крови локализация опухоли без первично выявленного очага повышает риски смерти в 608,7 раза (95% ДИ 8,96-41370,8,  $p<0,01$ ) по сравнению с локализацией в желудке.

3. Результаты: в 9 образцах из 40 (22,5%) были выявлены патогенные мутации. Также в исследуемых образцах встречались такие мутации как PTEN (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1), PIK3CA (2,5%/1), RB1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 2), CHEK2 (2,5%/1) (в сочетании с POLE), MLH1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1). Наиболее частыми были мутации BRCA 1 (3/7,5%) и BRCA 2 (3/7,5%).

4. По результату многофакторного анализа удалось выявить факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ- Ki-67 $>5\%$ , относительное число нейтрофилов  $>58,30\%$ , относительное число лимфоцитов  $\leq 30\%$ , нейтрофильно-лимфоцитарный индекс  $>1,85$ . Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 2 и более факторов неблагоприятного прогноза на момент первичной оценки негативно влияло на ВБП больных. Наличие у больного  $>2$  факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67%:  $p=0,0013$ ; ОР=1,67, 95% ДИ 1,05-1,78.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Анализируя все полученные клинические, морфологические и иммуногистохимические данные, стало возможным выделить следующие рекомендации для усовершенствования алгоритмов лечения пациентов с НЭО ЖКТ.

1. У больных НЭО ЖКТ на этапе первичной диагностики с целью определения прогноза течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения целесообразно определять следующие факторы:

- исходный уровень относительного числа нейтрофилов);
- исходный уровень относительного числа лимфоцитов;
- НЛИ (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс);
- Ki 67.

2. При исчерпанности основных зарегистрированных опция для лечения НЭО ЖКТ, рекомендовано проведения **секвенирование нового поколения (next generation sequencing)**.

3. По результату многофакторного анализа удалось выявить факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ- Ki-67>5%, относительное число нейтрофилов >58,30%, относительное число лимфоцитов  $\leq 30\%$ , нейтрофильно-лимфоцитарный индекс >1,85. Наличие у больного >2 факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67%:  $p=0,0013$ ; OR=1,67, 95% ДИ 1,05-1,78.

Проведенное нами исследование позволило выявить независимые дополнительные прогностические факторы, значимо влияющие на риск развития прогрессирования НЭО ЖКТ, что позволяет создать шкалу для использования в клинической практике.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БВ	безрецидивная выживаемость
ВАК	высшая аттестационная комиссия
ВБП	выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ДПК	двенадцатиперстная кишка (дуоденум)
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИГХ	иммуногистохимия
ИМТ	индекс массы тела
КТ	компьютерная томография
ЛМИ	лимфоцитарно-моноцитарный индекс
МРТ	магнитно-резонансная томография
МС	метаболический синдром
МЭН	группа генетических расстройств (Multiple Endocrine Neoplasia)
НД	значение не достигнуто
НЛИ	нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
НПО	неопределенный первичный опухолевый очаг
НСЕ	нейронспецифическая енолаза
НЭО	группа опухолей, которые развиваются из нейроэндокринных клеток
НЭР	нейроэндокринный рак
ОАМ	опухольассоциированные макрофаги (TAMs)
ОВ	общая выживаемость
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПЖ	поджелудочная железа
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-КТ	позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография
LINE1	Long INterspersed Element-1, ретротранспозонный элемент в геноме
СД	сахарный диабет
ТЛИ	тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс
УЗИ	ультразвуковое исследование

ФДГ	флюордеоксиглюкоза
25(OH)D	25-гидроксивитамин D
АНР-репрессор	арилгидроксиантрэнарат-репрессор, белок
ALK- транслокации	генетическое изменение, при котором ген ALK (анапластическая лимфомная киназа) перемещается и объединяется с другим геном
Ang2	белок, играет ключевую роль в регуляции и развитии кровеносных сосудов
ANNOVAR	ANNOtation of VARIation, инструмент анализа генетических вариантов
APC	Adenomatous Polyposis Coli, ген
APC1	один из множества экзонов гена APC
ASCO GI	American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, ежегодная научная конференция
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated, ген
ATR	Ataxia Telangiectasia and Rad3-related, ген
ATRX	Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, ген
AUC	Area Under the Curve, площадь под кривой
BAMQC	Bacterial Antimicrobial Resistance Gene-Profile Quality Control, инструмент для проверки верности и полноты профилей генов
BARD1	BRCA1 associated RING domain 1, ген
BAT25	Battelle Memorial Institute 25, микросателлитный DNA-маркер
BAT26	Battelle Memorial Institute 26, микросателлитный DNA-маркер
BIC	Bayesian Information Criterion, статистический показатель
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma, ген
BRCA1	BReast CAncer gene 1, ген
BRCA2	BReast CAncer gene 2, ген
BRIP1	RCA1 interacting protein C-terminal helicase 1, ген
BWAMEM	Burrows-Wheeler Aligner MEM, алгоритм выравнивания последовательностей ДНК или РНК
CADD	Combined Annotation-Dependent Depletion, методология для прогнозирования патогенности генетических вариантов
CADM1	Cell Adhesion Molecule 1, или TSLC1, молекула клеточной адгезии
CD163	Cluster of Differentiation 163, молекула
CDH1	Cluster of Differentiation 1, ген
CDK12	Cyclin-Dependent Kinase 12, ген

CgA	Chromogranin A, белок
CHEK1	Checkpoint Kinase 1, ген
CHEK2	Checkpoint Kinase 2, ген
c-kit	(CD117 или stem cell factor receptor) белок-рецептор
ClinVar	публичная и кураторская база данных
Cyclin D1	белок, который участвует в регуляции клеточного цикла
DANN	Domain Adversarial Neural Network, алгоритм машинного обучения
DAPK	Death-Associated Protein Kinase, белок
DAPK1	Death-Associated Protein Kinase 1, изоформа белка DAPK
DAXX	Death Domain-Associated Protein, белок
DAXX/ATRAX	генетический комплекс: DAXX (Death Domain-Associated Protein) и ATRX (Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked)
dbSNP	Database of Single Nucleotide Polymorphisms, база данных
EC	эпирибуцин-циклофосфамид
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor, рецептор эпидермального фактора роста
Eigen	алгоритм Eigen3, библиотека линейной алгебры
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society, объединяющее специалистов, занимающихся изучением и лечением нейроэндокринных опухолей
EP	этиопозид (Etoposide) и цисплатин (Cisplatin)
EPCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule, гликопротеин
ERBB2	(также известный как HER2 или HER2/neu) ген
ExAC	Exome Aggregation Consortium, база данных
gnomAD	Genome Aggregation Database, база данных
EZH2	Enhancer of Zeste Homolog 2, ген
FANCL	Fanconi Anemia Complementation Group L, ген
FastQC	Fast Quality Control, инструмент оценки качества исходных данных
FATMM	Fraud Analysis Through Metadata, метод, использующий метаданные
FLI	Fatty Liver Index, индекс оценки степени жировой дистрофии печени
FOLFIRI	режим химиотерапии, фолинат кальция (folinic acid), флуоруацил (fluorouracil) и иринотекан (irinotecan)
FOLFOX	режим химиотерапии, фолинат кальция (folinic acid), флуоруацил (fluorouracil) и оксалиплатин (oxaliplatin)
G1	хорошо дифференцированная опухоль
G2	средняя дифференцировка опухоли

G3	плохо дифференцированная опухоль
Ga68-DOTA-октреотид	радиоактивное лекарственное вещество, галлий 68 (Ga68) и DOTA-октреотид
GATK	Genome Analysis Toolkit, набор инструментов для анализа данных
GEMOX	гемцитабин (Gemzar) и оксалиплатин (Eloxatin)
GP	гемцитабина (Gemzar) и паклитаксела (Taxol)
HER2	рецептор 2 эпидермального ростового фактора человека
HGMD	Human Gene Mutation Database, база данных
HIC1	Hypermethylated in Cancer 1, ген
HIF	Hypoxia-Inducible Factor, транскрипционный фактор
hMLH1	human MutL homolog 1, ген
HR	Hazard Ratio, отношение риска
IL-8	Интерлейкин-8, цитокин, белок
JIS	критерии Joint Interim Statement для метаболического синдрома
Ki-67	маркер комплексного белка
KIT	(CD117), белок-рецептор
KRAS	ген, кодирующий белок KRAS
LOH	Loss of Heterozygosity, изменение в геноме
MET	ген, кодирующий рецептор для гормона роста
MET ex14	экзон 14 гена MET, вариант гена MET
MGMT	O <sup>6</sup> -methylguanine-DNA methyltransferase, фермент
MINEN	Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, тип опухолей
MLH1	Mismatch Repair Protein 1, ген
MONO27	относится к гену, обозначенному как MONO27
MSH2	MutS Homolog 2, ген
MSH3	MutS Homolog 3, ген
MSH4	MutS Homolog 4, ген
MSH6	MutS Homolog 6, ген
mTOR	mammalian target of rapamycin, белок-киназа
MVD	Microvessel Density, плотность микрососудистых структур в опухоли
MVI	Microvascular Invasion, микроваскулярная инвазия
MEN-1	Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, наследственное заболевание
MEN-2A	Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A, наследственное заболевание
MEN-2B	Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B, наследственное заболевание

NBN	ген, кодирует белок, известный как нибрин (Nibrin)
NF1	нейрофибромин
NGS	Next Generation Sequencing, секвенирование нового поколения
NGSrich	программное обеспечение
NLR	отношение абсолютного числа нейтрофилов к разнице лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов
NR21	ген, также известный как ген NR3C1
NR24	ген, также известный как ген NR2E1
NRAS	ген, который кодирует белок NRAS
P16	или CDKN2A, ген
p16 INK4a/P14	(P16/P14) является комплексом белков
ARF	
p18 INK4c	(P18), белок тумор супрессор
p27 Kip1	(P27), белок тумор супрессор
P53	белок тумор супрессор
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2, ген
PAX5	фактор транскрипции В-клеток 1 (BSAP)
PDGFRA	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha, ген
PDGFR $\beta$	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta, ген
PD-L1	программированная смерть 1 лиганд
P-gp	пи-глобулин, гликопротеин-переносчик
Pi3Ca	PI3K $\alpha$ , фосфоинозитид-3-киназа $\alpha$ , изоформа фосфоинозитид-3-киназы
PIK3CA	PI3K catalytic subunit alpha, ген
PLR	platelet-to-lymphocyte ratio, отношение количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов
PMS2	Postmeiotic Segregation Increased 2, ген
PNI	периневральная инвазия
POLE	полимераза эпидермального ростового фактора
PolyPhen2	Polymorphism Phenotyping v2, алгоритм предсказания
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog, ген
RAD50	ген, кодирующий ферментный белок RAD50
RAD51AP2	ген, кодирующий белок RAD51-associated protein 2
RAD51B	ген, кодирующий белок RAD51B
RAD51C	ген, кодирующий белок RAD51C



RAD51D	ген, кодирующий белок RAD51D
RAD54L	DNA repair and recombination protein RAD54-like, ген
RAR- $\beta$	Retinoic Acid Receptor Beta, ген
Ras/MAPK	Ras/mitogen-activated protein kinase, сигнальный путь
RASSF1	Ras association domain family 1, ген
RASSF1A	Ras association domain family 1 isoform A, изоформа белка RASSF1
RB1	ретинобластомный ген 1
ROC	Receiver Operating Characteristic, графический инструмент оценки
RUNX3	Runt-related transcription factor 3, ген
RUSSCO	Russian Stabilization and Creation Organization
SE	Standard Error, мера разброса или статистического параметра
SEER	Surveillance, Epidemiology, End Results, госпрограмма США
SIFT	Scale-Invariant Feature Transform, алгоритм компьютерного зрения
SMAD4	SMAD family member 4, белок
SP6	клон антитела
SSTR-2a	соматостатиновый рецептор 2a
STK11	серин/треонинкиназа 11 или LKB1 (лифеобелкиназа B1)
SYNE1	анкирин повторяющийся гена 1
t790m	мутация в гене эпидермального фактора роста рецептора (EGFR)
TemCap	Темодал (темозоломид) и Капецитабин
TIMP3	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3, ген
TNM	система стадирования рака
TP53	ген, кодирующий белок p53
TSC1	Tuberous Sclerosis Complex 1, ген
TSC2	Tuberous Sclerosis Complex 2, ген
VAI	индекс висцерального ожирения
VCF-файл	Variant Call Format, текстовый файл
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, белок
VEGFR-2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, рецептор
VEGFR-3	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3, рецептор
VHL	Von Hippel-Lindau, ген
XELOX	Capecitabine (Xeloda) и Oxaliplatin (Eloxatin)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Гуревич, Л.Е. Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия / Л.Е. Гуревич, Н.А. Корсакова // Онкология, гематология, радиология. – 2010. – № 2. – С. 20-23.
2. Клинико-эпидемиологические характеристики нейроэндокринных опухолей ЖКТ на основе одноцентрового регистра / А.В. Андросова, Р.В. Орлова, А.К. Иванова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – Т. 1, № 5. – С. 7-14. – <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-7-14>.
3. Лавин, Н. Эндокринология / Н. Лавина. – 2-е изд. – Москва: Практика, 1999. – С. 891-897.
4. Майстренко, Н.А. Современные технологии в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, М.В. Лысанюк // Вестник хирургии. – 2015. – Т. 174, № 1. – С. 26-33.
5. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Принципы системной терапии (опыт лечения) / А.А. Маркович, Н.Ф. Орел, С.А. Полозкова, В.А. Горбунова // Клиническая онкология. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 37-44.
6. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения / под ред. В.А. Горбуновой. – Москва: Кодекс, 2015. – 456 с.
7. Новые возможности комплексного лечения метастатических и местнораспространенных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / С. Попов, А. Павловский, А. Поликарпов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 4. – URL: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-4-493-498>.
8. Определение патогенных соматических мутаций в структуре нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта /

- А.А. Андросова, Р.В. Орлова, М.Г. Гордиев [и др.] // Приволжский онкологический вестник. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 29-37. – doi: 10.32000/2078-1466-2023-1-29-37.
9. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций / Н.Ф. Орел, Е.В. Артамонова, В.А. Горбунова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3S2. – С. 486-497. – doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-486-497.
  10. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта / А.В. Андросова, Р.В. Орлова, А.К. Иванова [и др.] // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 83-88. – <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.83-88>.
  11. Серебренникова, С.Н. Патопфизиология метаболического синдрома: учебное пособие / С.Н. Серебренникова, Е.В. Гузовская, И.Ж. Семинский. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – 52 с.
  12. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей / С.И. Кутукова, Н.П. Беляк, Г.А. Раскин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 29-37. – <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-1-29-37>.
  13. Accuracy of grading in pancreatic neuroendocrine neoplasms and effect on survival estimates: an institutional experience / N.A. Trikalinos, D. Chatterjee, J. Lee [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2020. – Vol. 27. – P. 3542-3550. – doi: 10.1245/s10434-020-08377-x.
  14. Attenuated expression of menin and p27 Kip1 in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor / E. Ishida, M. Yamada, K. Horiguchi [et al.] // Endocrine journal. – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 287-296. – doi: 10.1507/endocrj.k10e-158.

15. Binkovitz, L.A. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias / L.A. Binkovitz, C.D. Johnson, D.H. Stephens // *American journal of roentgenology*. – 1990. – Vol. 155, № 3. – P. 501-505. – doi: 10.2214/ajr.155.3.1974734.
16. Boccellino, M. Anti-obesity effects of polyphenol intake: current status and future possibilities / M. Boccellino, S. D'Angelo // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 16. – P. 5642. – doi: 10.3390/ijms21165642.
17. Bondgaard, A.L.R.Ø. Thomas Tuxen Poulsen, Hans Skovgaard Poulsen, Birgit Guldhammer Skov Different expression of EZH2, BMI1 and Ki67 in low- and high-grade neuroendocrine tumors of the lung / A.L.R.Ø. Bondgaard // *Cancer Biomarkers*. – 2012. – Vol. 11, № 2-3. – P. 123-128. – doi: 10.3233/CBM-2012-0269.
18. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center / E.T. Janson, L. Holmberg, M. Stridsberg [et al.] // *Annals of oncology*. – 1997. – Vol. 8, № 7. – P. 685-690. – doi: 10.1023/a:1008215730767.
19. Cardio-metabolic indices and metabolic syndrome as predictors of clinical severity of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / L. Barrea, G. Muscogiuri, R. Modica [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 649496. – doi: 10.3389/fendo.2021.649496.
20. Clinical epigenetics of neuroendocrine tumors: the road ahead / A. Colao, F. de Nigris, R. Modica, C. Napoli // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 604341. – doi: 10.3389/fendo.2020.604341.
21. Chromogranin A and derived peptides in health and disease / Y.P. Loh, Y. Cheng, S.K. Mahata [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2012. – Vol. 48. – P. 347-356. – doi: 10.1007/s12031-012-9728-2.
22. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame / V. Marotta, M.C. Zatelli,

- C. Sciammarella [et al.] // *Endocrine-related cancer*. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. R11-R29. – doi: 10.1530/ERC-17-0269.
23. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? / D. Campana, F. Nori, L. Piscitelli [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 15. – P. 1967-1973. – doi: 10.1200/JCO.2006.10.1535.
24. Chronotype: what role in the context of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? / L. Barrea, G. Muscogiuri, G. Pugliese [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 324. – doi: 10.1186/s12967-021-03010-1.
25. Clinicopathological classification and prognostic factors of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: an analysis of 119 cases / X. Ma, W. Zhao, C. Zhuang [et al.] // *Zhonghua wei Chang wai ke za zhi*. – 2017. – Vol. 20, № 9. – P. 997-1001.
26. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer / C. Micucci, D. Valli, G. Matakchione, A. Catalano // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 25. – P. 38959-38972. – doi: 10.18632/oncotarget.8341.
27. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer / Z.Y. Chen, K. Raghav, C.H. Lieu [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 112, № 6. – P. 1088-1097. – doi: 10.1038/bjc.2015.61.
28. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors / Y. Jiao, C. Shi, B.H. Edil [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 331, № 6021. – P. 1199-1203. – doi: 10.1126/science.1200609.
29. de Jong, M.C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (nlr) and platelet-to-lymphocyte ratio (plr) as possible prognostic markers for patients undergoing resection of adrenocortical carcinoma / M.C. de Jong, R. Mihai, S. Khan // *World Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 45. – P. 754-764. – doi: 10.1007/s00268-020-05868-6.
30. Dikmen, K. Stage predictivity of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in pancreatic neuroendocrine tumors / K. Dikmen, M. Kerem // *Turkish*

- Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 1. – doi: 10.5578/turkjsurg.4375.
31. Effect of restriction vegan diet's on muscle mass, oxidative status, and myocytes differentiation: a pilot study / D. Vanacore, G. Messina, S. Lama [et al.] // Journal of cellular physiology. – 2018. – Vol. 233, № 12. – P. 9345-9353. – doi: 10.1002/jcp.26427.
  32. Endocan expression and localization in human glioblastomas / C.A. Maurage, E. Adam, J.F. Minéo [et al.] // Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 2009. – Vol. 68, № 6. – P. 633-641. – doi: 10.1097/NEN.0b013e3181a52a7f.
  33. Endocan expression and relationship with survival in human non–small cell lung cancer / B.D. Grigoriu, F. Depontieu, A. Scherpereel [et al.] // Clinical cancer research. – 2006. – Vol. 12, № 15. – P. 4575-4582. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0185.
  34. Endocan expression is correlated with poor progression-free survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors / L.Y. Lin, Y.C. Yeh, C.H. Chu [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 96, № 41. – P. e8262. – doi: 10.1097/MD.00000000000008262.
  35. Epigenetic changes induced by green tea catechins are associated with prostate cancer / A. Giudice, M. Montella, M. Boccellino [et al.] // Current Molecular Medicine. – 2017. – Vol. 17, № 6. – P. 405-420. – doi: 10.2174/1566524018666171219101937.
  36. Evaluation of the efficacy and safety of lanreotide in combination with targeted therapies in patients with neuroendocrine tumours in clinical practice: a retrospective cross-sectional analysis / J. Capdevila, I. Sevilla, V. Alonso [et al.] // BMC cancer. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 495. – doi: 10.1186/s12885-015-1512-6.
  37. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors / J.C. Yao, M.H. Shah, T. Ito [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364, № 6. – P. 514-523. – doi: 10.1056/NEJMoa1009290.

38. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: An ITMO group study / E. Bajetta, L. Catena, N. Fazio [et al.] // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120, № 16. – P. 2457-2463. – doi: 10.1002/cncr.28726.
39. EZH2 expression in intestinal neuroendocrine tumors / P. Faviana, R. Marconcini, S. Ricci [et al.] // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2019. – Vol. 27, № 9. – P. 689-693. – doi: 10.1097/PAI.0000000000000647.
40. Grade G2 rectal neuroendocrine tumor is much more invasive compared with G1 tumor / Y.W. Li, Y.P. He, F.Q. Liu [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 646536. – doi: 10.3389/fonc.2021.646536.
41. Huang, G.W. Endocan expression correlated with poor survival in human hepatocellular carcinoma / G.W. Huang, Y.M. Tao, X. Ding // *Digestive diseases and sciences*. – 2009. – Vol. 54. – P. 389-394. – doi: 10.1007/s10620-008-0346-3.
42. Immune checkpoint markers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia / F. Bösch, K. Brüwer, A. Altendorf-Hofmann [et al.] // *Endocrine-related cancer*. – 2019. – Vol. 26, № 3. – P. 293-301. – doi: 10.1530/ERC-18-0494.
43. Impact of diabetes and metformin use on enteropancreatic neuroendocrine tumors: Post hoc analysis of the CLARINET study / S. Pusceddu, C. Vernieri, M. Di Maio [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 69. – doi: 10.3390/cancers14010069.
44. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature / M. Fraenkel, M. Kim, A. Faggiano [et al.] // *Endocrine-related cancer*. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. R153-R163. – doi: 10.1530/ERC-13-0125.
45. Increased neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasm based on the 2017 World Health Organization classification / T. Miura, H. Ohtsuka, T. Aoki [et al.] // *BMC surgery*. – 2021. – Vol. 21. – P. 176. – doi: 10.1186/s12893-021-01178-3.

46. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow- up of endocrine tumours / D. Nehar, C. Lombard-Bohas, S. Olivieri [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2004. – Vol. 60, № 5. – P. 644-652. – doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02030.x.
47. Interferon- $\alpha$  and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? / N. Fazio, F. de Braud, G. Delle Fave, K. Öberg // *Annals of Oncology*. – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 13-19. – doi: 10.1093/annonc/mdl144.
48. Involvement of Neutrophils in Metastatic Evolution of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / V. Debieu, G. Davidson, P. Baltzinger [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 2771. – doi: 10.3390/cancers13112771.
49. Mafficini, A. Genetics and epigenetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / A. Mafficini, A. Scarpa // *Endocrine reviews*. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 506-536. – doi: 10.1210/er.2018-00160.
50. Mahata, S.K. Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation / S.K. Mahata, A. Corti // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2019. – Vol. 1455, № 1. – P. 34-58. – doi: 10.1111/nyas.14249.
51. Markers of systemic inflammatory response are prognostic factors in patients with pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): a prospective analysis / A. Gaitanidis, D. Patel, N. Nilubol [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2018. – Vol. 25. – P. 122-130. – doi: 10.1245/s10434-017-6241-4.
52. Marx, S.J. Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes / S.J. Marx, W.F. Simonds // *Endocrine reviews*. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 615-661. – doi: 10.1210/er.2003-0037.
53. McClatchey, A.I. Neurofibromatosis / A.I. McClatchey // *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* – 2007. – Vol. 2. – P. 191-216. – doi: 10.1146/annurev.pathol.2.010506.091940.
54. MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases / V. Corbo,



- I. Dalai, M. Scardoni [et al.] // *Endocrine-related cancer*. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 771-783. – doi: 10.1677/ERC-10-0028.
55. Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer / J. You, W.Y. Liu, G.Q. Zhu [et al.] // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, № 23. – P. 19880-19890. – doi: 10.18632/oncotarget.4166.
56. Metabolically healthy obesity and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a protocol for a systematic review and meta-analysis of prospective studies / S. Tian, Y. Liu, A. Feng [et al.] // *BMJ open*. – 2019. – Vol. 9, № 10. – P. e032742. – doi: 10.1136/bmjopen-2019-032742.
57. Modlin, I.M. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment: A tribute to Siegfried Oberndorfer / I.M. Modlin, K. Öberg. – Felsenstein CCCP, 2007. – P. 40-53.
58. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma / C. Larsson, B. Skogseid, K. Öberg [et al.] // *Nature*. – 1988. – Vol. 332, № 6159. – P. 85-87. – doi: 10.1038/332085a0.
59. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in pancreatic neuroendocrine tumors / G. Luo, C. Liu, H. Cheng [et al.] // *Oncology letters*. – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 2454-2458. – doi: 10.3892/ol.2017.5716.
60. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts metachronous liver metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors / K. Arima, H. Okabe, D. Hashimoto [et al.] // *International journal of clinical oncology*. – 2017. – Vol. 22. – P. 734-739. – doi: 10.1007/s10147-017-1111-4.
61. Öberg, K. Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors) / K. Öberg // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 72-78. – doi: 10.1097/med.0b013e328320d845.
62. Öberg K. Interferon- $\alpha$  versus Somatostatin or the Combination of Both in Gastro-Enteropancreatic Tumours / K. Öberg // *Digestion*. – 1996. – Vol. 57, № 1. – P. 81-83. – doi: 10.1159/000201403.

63. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States / J.C. Yao, M. Hassan, A. Phan [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 18. – P. 3063-3072. – doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
64. Overexpression of endocan induces tumor formation / A. Scherpereel, T. Gentina, B. Grigoriu [et al.]. // *Cancer research*. – 2003. – Vol. 63, № 18. – P. 6084-6089.
65. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms / G. Rindi, O. Mete, S. Uccella [et al.] // *Endocr. Pathol.* – 2022. – Vol. 33. – P. 115-154. – doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
66. P53, Somatostatin receptor 2a and Chromogranin A immunostaining as prognostic markers in high grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / K. Nielsen, T. Binderup, S.W. Langer [et al.] // *BMC cancer*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1-14. – doi: 10.1186/s12885-019-6498-z.
67. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group / A. Rinke, H.H. Müller, C. Schade-Brittinger [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 28. – P. 4656-4663. – doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
68. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival / A. Rinke, M. Wittenberg, C. Schade-Brittinger [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 104, № 1. – P. 26-32. – doi: 10.1159/000443612.
69. Plasma chromogranin A levels predict survival and tumor response in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / W.C. Chou, J.S. Chen, Y.S. Hung [et al.] // *Anticancer research*. – 2014. – Vol. 34, № 10. – P. 5661-5669.
70. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study / P.A. Ott, E. Elez, S. Hiret [et al.] //

- J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 34. – P. 3823-3829. – doi: 10.1200/JCO.2017.72.5069.
71. Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases / D. Relles, J. Baek, A. Witkiewicz, C.J. Yeo // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2010. – Vol. 14. – P. 1052-1061. – doi: 10.1007/s11605-009-1123-0.
72. Petrie, H.T. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes / H.T. Petrie, L.W. Klassen, H.D. Kay // Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950). – 1985. – Vol. 134, № 1. – P. 230-234.
73. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1 / S.C. Chandrasekharappa, S.C. Guru, P. Manickam [et al.] // Science. – 1997. – Vol. 276, № 5311. – P. 404-407. – doi: 10.1126/science.276.5311.404.
74. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a nomogram-based study / Z. Tong, L. Liu, Y. Zheng [et al.] // World journal of surgical oncology. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 108. – doi: 10.1186/s12957-017-1169-5.
75. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor-related factors to predict lymph node metastasis in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors / B. Zhou, J. Deng, L. Chen L, S. Zheng // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 17506. – doi: 10.1038/s41598-017-17885-y.
76. Presentation and survival of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors in young adults versus older patients / A.H. Nguyen, M.P. O'Leary, J.P. De Andrade [et al.] // The American journal of surgery. – 2022. – Vol. 223, № 5. – P. 939-944. – doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.08.030.
77. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhou, D. Li, Y. Lin [et] al.] // OncoTargets and therapy. – 2018. – Vol. 11. – P. 2489-2496. – doi: 10.2147/OTT.S152657.

78. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / I.M. Modlin, S.F. Moss, D.C. Chung [et al.] // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2008. – Vol. 100, № 18. – P. 1282-1289. – doi: 10.1093/jnci/djn275.
79. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis / D. Man, J. Wu, Z. Shen, X. Zhu // *Cancer management and research*. – 2018. – Vol. 10. – P. 5629-5638. – doi: 10.2147/CMAR.S174907.
80. Prognostic factors for locoregional recurrence in neuroendocrine tumors of the rectum / E.S. Tsang, Y.J. McConnell, D.F. Schaeffer [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2018. – Vol. 61, № 2. – P. 187-192. – doi: 10.1097/DCR.0000000000000996.
81. Prognostic relevance of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in luminal breast cancer: a retrospective analysis in the neoadjuvant setting / A. Grassadonia, V. Graziano, I. Iezzi [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1685. – doi: 10.3390/cells10071685.
82. Prognostic significance of neutrophil–lymphocyte ratio in resectable pancreatic neuroendocrine tumors with special reference to tumor-associated macrophages / N. Harimoto, K. Hoshino, R. Muranushi [et al.] // *Pancreatology*. – 2019. – Vol. 19, № 6. – P. 897-902. – doi: 10.1016/j.pan.2019.08.003.
83. Prognostic significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in surgically resectable pancreatic neuroendocrine tumors / B. Zhou, C. Zhan, J. Wu [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2017. – Vol. 23. – P. 5574-5588. – doi: 10.12659/msm.907182.
84. Prognostic value of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis / T. Yang, L. Hao, X. Yang [et al.] // *BMJ open*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. e049123. – doi: 10.1136/bmjopen-2021-049123.
85. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for patients with neuroendocrine tumors: an Izmir Oncology

- Group Study / T. Salman, S.N. Kazaz, U. Varol [et al.] // *Chemotherapy*. – 2016. – Vol. 61, № 6. – P. 281-286. – doi: 10.1159/000445045.
86. Protective effect of piceatannol and bioactive stilbene derivatives against hypoxia-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes and structural elucidation as 5-LOX inhibitors / M. Boccellino, M. Donniacuo, F. Bruno [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 180. – P. 637-647. – doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.033.
87. Randomized clinical trial of the effect of interferon  $\alpha$  on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours / L. Kölby, G. Persson, S. Franzén, B. Ahrén // *Journal of British Surgery*. – 2003. – Vol. 90, № 6. – P. 687-693. – doi: 10.1002/bjs.4149.
88. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors / F. Panzuto, M. Rinzivillo, N. Fazio [et al.] // *The oncologist*. – 2014. – Vol. 19, № 9. – P. 966-974. – doi: 10.1634/theoncologist.2014-0037.
89. Risk factors for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a three-centric case–control study / T. Feola, G. Puliani, F. Sesti [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2022. – Vol. 45, № 4. – P. 849-857. – doi: 10.1007/s40618-021-01715-0.
90. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors (net): guidelines from the net-Liver-Metastases Consensus Conference / A. Kennedy, L. Bester, R. Salem [et al.] // *HPB*. – 2015. – Vol. 17. – P. 29-37. – doi: 10.1111/hpb.12326.
91. Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate / K. Kamp, B. Gumz, R.A. Feelders [et al.] // *Endocrine-related cancer*. – 2013. – Vol. 20, № 6. – P. 825-831. – doi: 10.1530/ERC-13-0254.
92. Specific and non-specific biomarkers in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors / A. Sansone, R. Laretta, S. Vottari [et al.] // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11, № 8. – P. 1113. – doi: 10.3390/cancers11081113.

93. Stage IV gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a risk score to predict clinical outcome / F. Panzuto, E. Merola, M.E. Pavel [et al.] // *The Oncologist*. – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 409-415. – doi: 10.1634/theoncologist.2016-0351.
94. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors / E. Raymond, L. Dahan, J.L. Raoul [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, № 6. – P. 501-513. – doi: 10.1056/NEJMoa1003825.
95. Survival in patients with neuroendocrine tumours of the small intestine: nomogram validation and predictors of survival / S. Levy, L.M. van Veenendaal, C.M. Korse [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 2502. – doi: 10.3390/jcm9082502.
96. Systematic review of the role of targeted therapy in metastatic neuroendocrine tumors / A. Lee, D.L. Chan, M.H. Wong [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 104, № 3. – P. 209-222. – doi: 10.1159/000446115.
97. Targeting angiogenesis in pancreatic neuroendocrine tumors: resistance mechanisms / J. Pozas, M. San Román, T. Alonso-Gordoa [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 19. – P. 4949. – doi: 10.3390/ijms20194949.
98. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011 / A.R. Khang, H.W. Lee, D. Yi [et al.] // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2019. – Vol. 12. – P. 181-190. – doi: 10.2147/DMSO.S189544.
99. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo, K.B. Filion, J. Genest [et al.] // *Journal of the American college of cardiology*. – 2010. – Vol. 56, № 14. – P. 1113-1132. – doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
100. The Prognostic and Predictive Role of Chromogranin A in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors – A Single-Center Experience /

- H.J. Tsai, C.F. Hsiao, J.S. Chang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 741096. – doi: 10.3389/fonc.2021.741096.
101. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis / M.J.M. Gooden, G.H. de Bock, N. Leffers [et al.] // *British journal of cancer*. – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 93-103. – doi: 10.1038/bjc.2011.189.
102. The role of oxidative stress and hormones in controlling obesity / M. Di Domenico, F. Pinto, L. Quagliuolo [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 540. – doi: 10.3389/fendo.2019.00540.
103. Update on the molecular pathogenesis of pancreatic tumors other than common ductal adenocarcinoma / D. Antonello, S. Gobbo, V. Corbo [et al.] // *Pancreatology*. – 2009. – Vol. 9, № 1-2. – P. 25-33. – doi: 10.1159/000178872.
104. Uzunlulu, M. Association between metabolic syndrome and cancer / M. Uzunlulu, O. Telci Caklili, A. Oguz // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2016. – Vol. 68, № 3. – P. 173-179. – doi: 10.1159/000443743.
105. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma / X. Leroy, S. Aubert, L. Zini [et al.] // *Histopathology*. – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 180-187. – doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03458.x.
106. VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors / A.M. Schmitt, S. Schmid, T. Rudolph [et al.] // *Endocrine-related cancer*. – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 1219-1227. – doi: 10.1677/ERC-08-0297.
107. Vinik, A.I. New and emerging syndromes due to neuroendocrine tumors / A.I. Vinik, M.R.C. Gonzales // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2011. – Vol. 40, № 1. – P. 19-63. – doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.010.
108. Visceral obesity and metabolic syndrome are associated with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / A.P. Santos, A.C. Santos, C. Castro [et al.] // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. 293. – doi: 10.3390/cancers10090293.

109. Vitamin D deficiency and tumor aggressiveness in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / B. Altieri, L. Barrea, R. Modica [et al.] // *Endocrine*. – 2022. – Vol. 75. – P. 623-634. – doi: 10.1007/s12020-021-02869-w.
110. Whole-exome sequencing of duodenal neuroendocrine tumors in patients with neurofibromatosis type 1 / M. Noë, A. Pea, C. Luchini [et al.] // *Modern Pathology*. – 2018. – Vol. 31, № 10. – P. 1532-1538. – doi: 10.1038/s41379-018-0082-y.
111. Williams, E.D. The classification of carcinoid tumours / E.D. Williams, M. Sandler // *The Lancet*. – 1963. – Vol. 281, № 7275. – P. 238-239.