

Научная статья

УДК 616.34:616.43-006.48-089-07-036

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72345>

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

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

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

Резюме. Представлены современные возможности и существующие проблемные аспекты выбора лечебно-диагностической тактики у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Бессимптомное течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта установлено в 18,5% случаев, поджелудочной железы — в 24,6%. Карциноидный синдром выявлен у 12,9%. Чувствительность хромогранина-А в диагностике опухолей — 54%, нейронспецифической енолазы — 13%. Уровень раково-эмбрионального антигена при опухолях G-1/G-2 < 5 нг/мл, G-3 — 8,9 нг/мл ($p < 0,001$). Патогномичным признаком нейроэндокринных опухолей тонкой кишки является опухолевый конгломерат брыжейки, чувствительность компьютерной томографии в его выявлении — 92,3%, позитронно-эмиссионной томографии с ^{68}Ga — 92,9% ($p > 0,05$). Компьютерно-томографическая плотность нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы G-1/G-2 в артериальную фазу составляет $112,1 \pm 40,2$ HU, G-3 — $54,0 \pm 10,4$ HU ($p = 0,025$). Хирургическое лечение проведено у 259 (79,7%) больных. Послеоперационные осложнения развились при локализованных и местнораспространенных нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта в 3,5 и 8,8%, поджелудочной железы — в 58,1 и 40%; генерализованных опухолях — в 20%. Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость больных локализованными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы составила 92,5 и 94,4%, местнораспространенными — 66,8 и 77,8%, генерализованными — 51,8 и 47,1%. У больных генерализованными опухолями 5-летняя выживаемость после циторедукции и удаления первичной опухоли составила 88,2 и 64,6% соответственно ($p = 0,097$), в группе лекарственной терапии — 28,8% ($p < 0,001$). Прогноз 5-летней выживаемости больных определяют степень злокачественности и локализация опухоли, метод лечения, возраст пациента. В целом нейроэндокринные опухоли являются неоднородной группой новообразований, требующей мультидисциплинарного подхода к диагностике и выбору лечебной тактики.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль; желудочно-кишечный тракт; поджелудочная железа; карциноидный синдром; диагностика; хирургическое лечение; прогноз заболевания.

Как цитировать:

Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Актуальные аспекты диагностики и лечения больных, страдающих нейроэндокринными опухолями // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 83–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72345>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72345>

CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

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

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The article presents modern possibilities and existing problematic aspects of the choice of therapeutic and diagnostic tactics in patients with neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas are presented. The asymptomatic course of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas was established in 18.5% and 24.6% of cases, respectively. Carcinoid syndrome was detected in 12.9%. The sensitivity rates of chromogranin A and neuron-specific enolase in the diagnosis of tumors were 54% and 13%, respectively. The levels of cancer-embryonic antigen in G-1/G-2 and G-3 tumors were < 5 ng/ml and 8.9 ng/ml, respectively ($p < 0.001$). A pathognomonic sign of neuroendocrine tumors of the small intestine is a mesentery tumor conglomerate, and the sensitivity rates of computed tomography and positron emission tomography with ^{68}Ga to detect this sign were 92.3% and 92.9%, respectively ($p > 0.05$). The computed tomographic density of neuroendocrine pancreatic tumors G-1/G-2 in the arterial phase was 112.1 ± 40.2 HU and that of G-3 tumors was 54.0 ± 10.4 HU ($p = 0.025$). Surgical treatment was performed in 259 (79.7%) patients. Postoperative complications that developed in localized and locally distributed neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and of the pancreas were found in 3.5% and 8.8%, and in 58.1% and 40% of the cases, respectively, and those of generalized tumors were noted in 20%. The tumor-specific 5-year survival rates of patients with localized neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas were 92.5% and 94.4%, those with locally distributed tumors had 66.8% and 77.8%, and those with generalized tumors had 51.8% and 47.1%, respectively. In patients with generalized tumors, the 5-year survival rates after cytoreduction and removal of the primary tumor were 88.2% and 64.6%, respectively ($p = 0.097$), and the rate after drug therapy was 28.8% ($p < 0.001$). The prognosis of the 5-year survival of patients is determined by the degree of malignancy and tumor localization, treatment method, and patient age. In general, neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of neoplasms that require a multidisciplinary approach to diagnosis and choice of therapeutic strategies.

Keywords: neuroendocrine tumor; gastrointestinal tract; pancreas; carcinoid syndrome; diagnostics; surgical treatment; disease prognosis.

To cite this article:

Lysanyuk MV, Romashchenko PN, Maistrenko NA. Current aspects of diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Bulletin of*

the Russian Military Medical Academy. 2021;23(3):83–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72345>

ВВЕДЕНИЕ

Проблеме диагностики и лечения больных, страдающих нейроэндокринными опухолями (НЭО), в последние годы уделяется повышенное внимание, что обусловлено значительным увеличением заболеваемости этими новообразованиями. По сведениям национальных канцер-регистров, число выявленных больных, страдающих НЭО, за последние четыре десятилетия в Соединенных Штатах Америки увеличилось в 6,5 раз, Канаде — в 2,5 раза, странах Европейского союза — в 1,5 раза [1–3]. В России также наблюдается увеличение заболеваемости НЭО, число больных которыми за минувшие 10 лет увеличилось в 1,8 раза и, по данным 2019 года, составляет 5,2 на 100 тыс. населения, опережая рост выявляемости других злокачественных опухолей в 3,5 раза [4]. НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) встречаются наиболее часто и составляют 70–75% от всех НЭО человека [2]. НЭО отличаются от других опухолей биологическими свойствами и клиническими проявлениями, что усложняет их диагностику и лечение [5, 6]. Заболевание в 30–70% случаев выявляется на стадии генерализации онкологического процесса [1]. Возникающие у больных, страдающих НЭО, гиперсекреторные синдромы приводят к эндокринно-обменным нарушениям, ухудшающим качество жизни и прогноз заболевания [7]. Сохраняются трудности лабораторной диагностики, визуализации НЭО, локализация которой остается неустановленной в 10–15% случаев, имеются сложности достоверной оценки распространенности онкологического процесса [2, 8, 9]. В России ограниченное число клиник целенаправленно занимается изучением НЭО. Сотрудниками кафедры факультетской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова накоплен значительный опыт обследования и лечения больных, страдающих НЭО пищеварительного тракта. Критический анализ клинического материала привел к формированию тактических подходов, применение которых способствовало совершенствованию диагностики и улучшению результатов лечения этой категории пациентов.

Цель исследования — представить современные возможности и сохраняющиеся трудности диагностики и лечения больных, страдающих нейроэндокринными опухолями ЖКТ и ПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты лечения 325 больных, страдающих НЭО пищеварительного тракта. Среди обследованных преобладали женщины — 203 (62,5%), средний возраст наблюдаемых лиц — 56,5 лет. Обследование пациентов включало оценку клинических проявлений

заболевания: функционирующие НЭО предполагали на основании выявления эндокринных синдромов (карциноидного, эндогенного гиперинсулинизма, Золлин-гера — Эллисона и др.), нефункционирующие НЭО зачастую являлись находкой в ходе инструментального обследования [7, 9]. Лабораторная диагностика НЭО предполагала исследование общих нейроэндокринных маркеров — хромогранина-А (ХГ-А) и нейронспецифической енолазы (NSE), у больных с эндокринными синдромами — также специфических маркеров (серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота (ГИУК), инсулина, гастрин) [6, 7, 10]. С целью дифференциальной диагностики с другими опухолями исследовали раково-эмбриональный антиген (РЭА), карбоангидратный антиген 19-9 (СА19-9). НЭО ЖКТ выявляли в ходе фиброгастроскопии и фиброколоноскопии, для диагностики НЭО тонкой кишки применяли компьютерную томографию (КТ) в режиме энтерографии [11, 12]. НЭО ПЖ обнаруживали в ходе выполнения ультразвукового исследования (УЗИ), спиральная компьютерной (СКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндо-УЗИ, ангиографии [13, 14]. Позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) с $^{68}\text{Ga-DOTA}TOC$ применяли с целью уточнения распространенности онкологического процесса и поиска первичной опухоли [15]. Морфологическая диагностика НЭО включала гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования [16]. Послеоперационные осложнения стратифицировали по Clavien — Dindo [17]. Изучение отдаленных результатов лечения включало оценку опухоли-специфической выживаемости, безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [18]. Сравнение показателей выживаемости пациентов в различных клинико-морфологических группах проводили методом Kaplan — Meier [19].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica, версия 12.0. С целью оценки различий количественных показателей применяли непарный *t*-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ (ANOVA), статистическую достоверность различия признаков оценивали с помощью теста Крускала — Уоллиса, Манна — Уитни, Вальда — Вулфовица. Различия признаков в выборках считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

НЭО локализовались в ЖКТ у 189 (58,1%) пациентов, в ПЖ — у 125 (38,5%), первичная опухоль осталась неустановленной — НЭО без первичного очага (БПО) — у 11 (3,4%). НЭО ЖКТ преимущественно располагались в желудке и тонкой кишке в 69 (21,2%) и 68 (20,9%) случаях соответственно. Среди НЭО желудка опухоли 1-го типа диагностированы у 48 (69,6%), 3-го типа — у 7 (10,1%), 4-го типа — у 12 (17,4%), гастриномы — у 2 (2,9%). НЭО двенадцатиперстной кишки (ДПК) обнаружены у 13 (4%)

пациентов, червеобразного отростка — у 12 (3,7%), ободочной кишки — у 11 (3,4%), прямой кишки — у 16 (5%). В группе НЭО ПЖ преобладали нефункционирующие опухоли и инсулиномы — у 61 (18,8%) и 47 (14,5%) пациентов, гастриномы обнаружены у 11 (3,4%), НЭО с карциноидным синдромом — у 3 (0,9%), випома — у 2 (0,6%), глюкагонома — у 1 (0,3%).

Заболевание протекало бессимптомно и стало неожиданной находкой у больных НЭО ЖКТ в 18,5% случаев, НЭО ПЖ — в 24,6%, генерализованное поражение установлено у 28,8% бессимптомных пациентов. НЭО характеризовались неспецифическими симптомами (диспепсический, болевой, общие симптомы онкологического заболевания) в 62% случаев, НЭО ЖКТ манифестировали острыми хирургическими состояниями в 15,5% наблюдений, НЭО ПЖ — в 6,4%. Карциноидный синдром выявлен у 12,9% обследованных, среди которых у 85,7% опухоль обнаружена в тонкой кишке, у 83,3% установлен генерализованная форма онкологического заболевания. Ошибочная интерпретация симптомов функционирующих НЭО ПЖ на этапе первичного обследования установлена у 78,7% больных инсулиномой, а также у всех пациентов с гастриномой. Продолжительность времени от возникновения клинических проявлений до выявления НЭО ЖКТ составила $26,7 \pm 9,6$ мес, НЭО ПЖ — $30,2 \pm 9,9$ мес.

Злокачественные опухоли органов пищеварения в ряде случаев сочетаются с иными заболеваниями либо опухолями другой локализации и морфологической структуры [5, 20]. Подобные сведения в отношении НЭО недостаточно изучены [21]. Установлено, что НЭО желудка 1-го типа сочетаются с хроническим атрофическим гастритом в 60,4% случаев, хронической анемией (железо-, V_{12} -дефицитной) — в 37,5%, аутоиммунными заболеваниями (тиреоидит Хашимото, псориаз, атопический дерматит) — в 29,3%. Злокачественные опухоли иной морфологической структуры обнаружены у 9,8% обследованных. Выявлено, что в среди пациенток, страдающих НЭО тонкой кишки, наиболее частой второй злокачественной опухолью являлся рак молочной железы — подтвержден в 11,4% наблюдений.

В лабораторной диагностике НЭО существенное значение принадлежит оценке ХГ-А, который является общепризнанным маркером НЭО, однако характеризуется широким диапазоном чувствительности (43–100%) и специфичности (10–96%) [22]. Диагностическая информативность других маркеров в диагностике НЭО остается дискуссионной [23]. Установлено, что чувствительность ХГ-А в лабораторной диагностике НЭО пищеварительного тракта составляет 54%, NSE — 13%. Наибольшая чувствительность ХГ-А установлена для НЭО желудка (80%), тонкой кишки (54,3%), опухолей без первичного очага (БПО) (50%). В диагностике генерализованных НЭО чувствительность ХГ-А составляет 60%, местнораспространенных и локализованных — 33,3% ($p < 0,05$). Уровень

ХГ-А не позволяет судить о степени злокачественности НЭО. Результаты применения РЭА у больных НЭО подтверждают его информативность в оценке злокачественного потенциала: в случаях опухолей G-1 и G-2 уровень маркера оставался в пределах референтных значений, при новообразованиях G-3 медиана уровня составляет 8,9 нг/мл ($p < 0,001$). Выявлены отличия уровня серотонина и 5-ГИУК при опухолях различной распространенности: при I–III стадии достоверного повышения маркеров не установлено, при IV стадии медиана составляет 325,9 и 101,4 нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Вместе с тем уровень серотонина и 5-ГИУК не позволяет дифференцировать НЭО по степени злокачественности. У больных инсулиномой чувствительность определения инсулина крови натощак составляет 45%, при пробе с голоданием — 69%. В выявлении гастрином чувствительность оценки гастрина крови составляет 90%.

В диагностике НЭО ЖКТ чувствительность эндоскопических методов исследований составила 98,9%. Эндоскопическая картина позволила предположить НЭО желудка 1-го типа в 89,6% наблюдений, НЭО прямой кишки — в 75%, НЭО желудка 3-го и 4-го типов, а также НЭО толстой кишки — в 10%. Трудности диагностики НЭО тонкой кишки обусловлены ограниченными возможностями инструментальной оценки и небольшим размером опухолей (в 90% случаев не превышают 2 см) [15]. Осмотр терминального отдела подвздошной кишки при фиброколоноскопии позволил обнаружить НЭО в 16,4% случаев. Чувствительность лучевых методов диагностики (УЗИ, СКТ, МРТ) в выявлении НЭО тонкой кишки составила 20%, ПЭТ-КТ с ^{68}Ga — 58,3%. Установлено, что патогномичным признаком НЭО тонкой кишки является метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, формирующих опухолевый конгломерат брыжейки: при генерализованных опухолях обнаружен в 100% случаев, местнораспространенных — в 86,7%, отсутствовал при локализованных. В выявлении опухолевого конгломерата брыжейки у больных НЭО тонкой кишки наибольшую чувствительность демонстрируют ПЭТ-КТ с ^{68}Ga и СКТ — 92,9 и 92,3% соответственно.

Информативность лучевых методов исследований в выявлении НЭО ПЖ зависит от размера и особенностей локализации опухоли [13]. Наибольшие трудности представляет диагностика инсулином, которые в 83,6% случаев меньше 2 см [24]. Установлено, что в выявлении НЭО ПЖ чувствительность УЗИ составляет 71,2%, СКТ — 81,3%, МРТ — 84,6%, эндо-УЗИ — 90,9%. В обнаружении инсулином информативность УЗИ и СКТ составляет 60,9 и 73,5% соответственно, МРТ — 85,7%. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в диагностике НЭО ПЖ СКТ и/или МРТ, в случае неинформативности выявления инсулиномы — эндо-УЗИ. По мнению исследователей, использование эндо-УЗИ необходимо у больных НЭО ПЖ с синдромом множественной

эндокринной неоплазии 1-го типа, что позволяет выявить характерные в этих случаях множественные опухоли [13].

Активно изучаются возможности лучевых методов исследований в оценке злокачественного потенциала НЭО ПЖ, что имеет первостепенное значение для определения лечебной тактики [15]. Вместе с тем мнения исследователей в отношении возможностей лучевых методов в дооперационной верификации и оценке биологических характеристик НЭО ПЖ остаются противоречивыми [5]. Изучение СКТ-структуры опухолей позволило установить, что НЭО ПЖ G-1/G-2 по сравнению с опухолями G-3 значительно интенсивнее накапливают контраст в артериальную фазу сканирования — $112,1 \pm 40,2$ HU против $54,0 \pm 10,4$ HU ($p = 0,025$). Обнаружено максимальное накопление контраста опухолями G-3 в венозную фазу исследования ($74,4 \pm 6,5$ HU), что достоверно отличает их от НЭО G-1/G-2 и делает схожими с аденокарциномой ПЖ. Полученные результаты лучевой диагностики НЭО ПЖ согласуются с данными других исследователей о необходимости применения СКТ, позволяющей с высокой степенью достоверности подтвердить нейроэндокринный характер и предположить злокачественный потенциал опухоли [25].

Актуальной проблемой остается необходимость выявления первичной опухоли, трудности с определением которой возникают у 15–20% больных генерализованными НЭО, что обусловлено преобладанием роста метастатических очагов и небольшими размерами опухолей некоторых локализаций [9, 26, 27]. Установлено, что наибольшей чувствительностью в выявлении первичной НЭО обладают СКТ и ПЭТ-КТ с ^{68}Ga — 72,5 и 92,3% соответственно, применение которых позволило установить локализацию опухоли у 41 пациента (в тонкой кишке — у 39, ПЖ — у 2), сократив общее число больных НЭО БПО в 4,7 раза, с 52 (45,6%) до 11 (9,6%).

Анализ результатов дооперационной морфологической диагностики показал, что информативность гистологического исследования в подтверждении НЭО составила 70,3%. Ошибки гистологической диагностики опухолей G-1 и G-2 установлены в 22,8 и 28,1% случаев, G-3 — в 50%. Неправильная гистологическая оценка НЭО ЖКТ обнаружена в 23,3% случаев, НЭО ПЖ — в 29,2%. ИГХ исследование подтвердило морфологический диагноз НЭО в 99,3% случаев. Полученные результаты подтверждают мнения других исследователей о недостаточной информативности гистологического исследования и необходимости обязательного ИГХ-анализа для верификации НЭО [5, 16]. Изучение морфологической структуры опухолей позволило установить, что превалировали НЭО G-1 и G-2 — диагностированы в 88% случаев, НЭО G-3 подтверждены в 4,6%, нейроэндокринные карциномы — в 7,4%. Результаты изучения морфологических характеристик НЭО свидетельствуют о преобладании опухолей с низким и умеренным (G-1, G-2) потенциалом злокачественности, что определяет благоприятный прогноз

течения заболевания у этих пациентов по сравнению с аденокарциномами аналогичной локализации [28].

Хирургическое лечение проведено у 259 (79,7%) больных: радикальное — у 201 (61,8%), циторедуктивное — у 22 (6,8%), выполнено удаление первичной опухоли у 33 (10,2%), предприняты паллиативные вмешательства у 3 (0,9%). Анализ литературы и накопленный опыт лечения больных НЭО позволили определить критерии выбора объема оперативного вмешательства: 1) локализация опухоли; 2) размер новообразования; 3) глубина инвазии опухоли (НЭО ЖКТ); 4) связь опухоли с главным панкреатическим протоком (НЭО ПЖ); 5) признаки распространения опухоли за пределы органа; 6) морфологическая степень злокачественности опухоли [5, 6].

У больных, страдающих локализованными НЭО ЖКТ, ($n = 87$) хирургическое лечение проведено у 85 пациентов (эндоскопическое удаление — у 54 (63,5%), резекционные вмешательства — у 31 (36,5%)), наблюдение за опухолью осуществлено у 2 пациентов, страдающих НЭО желудка 1-го типа, меньше 1 см. Послеоперационные осложнения развились у 3 (3,5%) больных (II класса по Clavien — Dindo — у 1, IIIв класса — у 2), летальный исход — у 1 (1,2%). В случае местнораспространенных НЭО ЖКТ ($n = 34$) хирургическое лечение проведено у всех пациентов в объеме расширенной либо комбинированной резекции органа. Осложнения в послеоперационном периоде диагностированы у 3 (8,8%) пациентов данной группы (I класса — у 1, IIIв класса — у 2), летальных исходов не было.

Среди больных, страдающих локализованными НЭО ПЖ, ($n = 78$) радикальное хирургическое лечение проведено у 73 пациентов: панкреатодуоденальная резекция (ПДР) — у 11, срединная резекция — у 3, дистальная резекция (ДР) — у 19, резекция головки ПЖ — у 3, энуклеация — у 37. У больных инсулиномой в связи с небольшим размером в 75% случаев выполнена энуклеация опухоли. Симптоматическое хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии предпринято у 1 пациента, страдающего гастриномой ПЖ, у которого опухоль диагностирована после прогрессирования онкологического процесса. Наблюдение проведено у 4 пациентов НЭО ПЖ размером меньше 2 см. Послеоперационные осложнения диагностированы у 43 (58,1%) оперированных, среди которых осложнения I–II класса составили 72,3%, летальный исход развился у 3 (4,1%) пациентов после энуклеации опухоли. В связи с этим, определяя показания к энуклеации, использовали строгие критерии и требования (поверхностное расположение опухоли, расстояние до главного панкреатического протока по данным УЗИ больше 2–3 мм) и некоторые технические приемы (удаление опухоли при помощи гармонического скальпеля), позволяющие снизить частоту осложнений [6].

При местнораспространенных НЭО ПЖ ($n = 12$) хирургическое лечение проведено 10 пациентам: ПДР — у 2,

ДР — у 7, резекция головки — у 1. Оперативное лечение не проводили в связи с нерезектабельностью опухоли у 1 больного, тяжелым соматическим состоянием — также у 1. Осложненное течение послеоперационного периода выявлено у 4 (40%) пациентов — все осложнения I–II класса, летальных исходов не было.

Продолжаются дискуссии в отношении возможности наблюдения за больными, страдающими локализованными НЭО ПЖ меньше 2 см. Сторонники хирургического лечения обосновывают свою позицию наличием метастатического поражения регионарных лимфоузлов у 20–30% этих пациентов [29]. Вместе с тем приверженцы выжидательной тактики указывают на безопасность наблюдения за пациентами в течение длительного времени [5]. Среди наблюдаемых 4 больных НЭО ПЖ прогрессирование онкологического процесса установлено у 2 пациентов (спустя 7 и 12 мес), у других 2 признаков прогрессирования онкологического процесса не выявлено. В связи с этим считаем, что пациентам, страдающим НЭО ПЖ меньше 2 см при функциональной операбельности необходимо хирургическое лечение в специализированных клиниках, что позволит минимизировать число осложнений и улучшить онкологические результаты лечения.

В связи с отсутствием общепризнанных подходов наибольшие трудности представляет выбор лечебной тактики у пациентов, страдающих генерализованными НЭО [27]. Среди 114 наблюдаемых больных, страдающих генерализованными НЭО, комбинированное лечение проведено 55 (48,2%), только лекарственная терапия — 59 (42,1%). Комбинированному лечению отдавали предпочтение у пациентов с ограниченным объемом метастатического поражения печени и меньшим злокачественным потенциалом опухоли. Циторедуктивное вмешательство выполнено 2 пациентам, только удаление первичной опухоли — 33. Существенные технические сложности представляет удаление первичной опухоли у больных, страдающих генерализованными НЭО тонкой кишки, в связи с вовлечением в опухолевый конгломерат брыжейки верхних брыжеечных сосудов [12]. Нами разработан оригинальный способ резекции тонкой кишки у этих пациентов, заключающийся в первоначальном выделении и перевязке верхних брыжеечных сосудов проксимальнее опухолевого конгломерата, позволяющий уменьшить объем кровопотери и выполнить необходимый объем резекции тонкой кишки с соблюдением онкологических принципов оперирования [30, 31]. Анализ непосредственных результатов хирургического лечения генерализованных НЭО показал, что после циторедукции осложнения развились у 22,7% пациентов, IIIв класса — у 4,5%; в группе удаления первичной опухоли — у 18,2%, IIIв класса — у 9,1% ($p > 0,05$). Пациенты группы комбинированного лечения в первой линии получали биотерапию (БТ) аналогами соматостатина в 78,2% случаев, химиотерапию (ХТ) — в 21,8%. После прогрессирования во второй линии таргетную терапию

(ТТ) и ХТ получали по 34,8% больных, БТ — 28,2%, симптоматическое лечение — 2,2%. Среди пациентов группы лекарственного лечения в первой линии БТ и ХТ применялись с одинаковой частотой — у 47,5 и 45,8% соответственно, ТТ — у 1,7%. После прогрессирования во второй линии пациенты получали преимущественно ХТ — в 52,9% случаев, симптоматическое лечение — в 21,6%, ТТ — в 13,7%, БТ — в 11,8%.

Отдаленные результаты изучены у 313 (96,3%) пациентов, медиана наблюдения составила 53 [27; 109] мес. Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость общей когорты пациентов составила 75%. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости установлены у больных НЭО аппендикса — 91,7%, у пациентов, страдающих НЭО желудка, она составила 77,2%, ДПК — 63,5%, тонкой кишки — 79,6%, ободочной кишки — 45,5%, ПЖ — 79,9%, среди больных, страдающих НЭО БПО, не превышала 9,1%. Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость больных, страдающих локализованными НЭО ЖКТ и ПЖ, составила 92,5 и 94,4%; местнораспространенными — 66,8 и 77,8%, генерализованными — 51,8 и 47,1% соответственно ($p < 0,001$). Прогрессирование онкологического процесса у пациентов, страдающих локализованными НЭО, развилось в 12,5% случаев, местнораспространенными — в 65,1%, генерализованными — в 78,2%. Медиана БРВ у больных, страдающих локализованными опухолями, составила 41,5 [11,5; 94] мес, местнораспространенными — 21,5 [13; 42] мес, у пациентов с генерализованными НЭО медиана ВДП составила 15 [8; 31] мес. Наиболее часто прогрессирование развивалось в случаях локализации опухолей в ПЖ (за исключением инсулином), тонкой и ободочной кишках, при 4-м типе опухолей желудка. Установлено, что предикторами прогрессирования у пациентов, страдающих локализованными НЭО, являются размер опухоли ≥ 3 см и индекс Ki-67 $> 6\%$ ($p = 0,001$); местнораспространенными — только размер опухоли $> 3,75$ см ($p = 0,003$). Медиана ВДП у пациентов, страдающих генерализованными НЭО, после циторедукции и удаления первичной опухоли статистически значимо не различалась — 23 [11; 34] и 25 [15; 39] мес соответственно ($p = 0,364$), в группе лекарственной терапии не превышала 10,5 [7; 17] мес ($p = 0,042$). Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость больных после циторедукции и удаления первичной опухоли составила 88,2 и 64,6% соответственно ($p = 0,097$), в группе лекарственной терапии — 28,8% ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости обсуждения больных, страдающих генерализованными НЭО, на предмет хирургического лечения, которое достоверно улучшает онкологические результаты лечения.

В настоящее время существенное внимание уделяется поиску критериев, позволяющих прогнозировать исход заболевания у онкологических больных, поскольку у большинства из них возникает прогрессирование онкологического процесса. Существенное значение это имеет

Таблица. Многофакторный анализ исходов заболевания у больных, страдающих нейроэндокринными опухолями
Table. Multivariate analysis of disease outcomes in patients with neuroendocrine tumors

Прогностический критерий	Характеристика критерия	<i>p</i>	Коэффициент <i>b</i> для ЛКФ-1	Коэффициент <i>b</i> для ЛКФ-2
Степень злокачественности опухоли	1 — G-1: Ki-67 < 3%	< 0,001	0,14464	1,0988
	2 — G-2: Ki-67 — 3–5%			
	3 — G-2: Ki-67 — 5–10%			
	4 — G-2: Ki-67 — 10–15%			
	5 — G-2: Ki-67 — 15–20%			
	6 — G-3: Ki-67 — 20–55%			
	7 — G-3: Ki-67 > 55%			
Метод лечения	1 — хирургическое	< 0,001	1,19536	2,4099
	2 — комбинированное			
	3 — лекарственное			
Локализация опухоли	1 — желудок	0,209	0,79795	0,9154
	2 — ДПК			
	3 — тонкая кишка			
	4 — аппендикс			
	5 — толстая кишка			
	6 — прямая кишка			
	7 — поджелудочная железа			
	8 — опухоли БПО			
Возраст, лет (ВОЗ)	1 — 18 — 44	0,296	3,60651	3,8871
	2 — 45 — 59			
	3 — 60 — 74			
	4 — 75 — 90			

для больных, страдающих НЭО, которым свойственно благоприятное течение онкологического процесса по сравнению с другими опухолями [9, 32]. Проведенный многофакторный анализ позволил установить, что в определении прогноза 5-летней выживаемости наиболее весомыми являются степень злокачественности опухоли (Grade), метод лечения, локализация опухоли, возраст пациента. Вероятный исход заболевания в течение 5 лет определяли путем вычисления линейных классификационных функций (ЛКФ) для каждого события: ЛКФ-1 — вероятность сохранения жизни, ЛКФ-2 — вероятность наступления летального исхода (табл.).

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

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

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

Прогностическая точность разработанной математической модели 5-летнего исхода заболевания составляет 85,4%, для сохранения жизни — 92,2%, наступления летального исхода — 73,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан программный подход обследования и лечения больных, страдающих НЭО органов пищеварения, основанный на применении оригинальных диагностических и лечебных алгоритмов, которые учитывают специфические особенности и биологический потенциал опухолей, прогнозируемое клиническое течение заболевания. Применение в клинической практике предложенных диагностических подходов обеспечивает максимально точную диагностику, позволяет определить индивидуализированную лечебную тактику и улучшить результаты лечения больных, страдающих НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hallet J., Law C.H., Cukier M., et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes // *Cancer*. 2015. Vol. 121, No. 4. P. 589–597. DOI: 10.1002/cncr.29099
2. Dasari A., Shen C., Halperin D., et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States // *JAMA Oncol*. 2017. Vol. 3, No. 10. P. 1335–1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
3. Gatta G., Trama A., Capocaccia R., et al. RARECARENet Working Group. Epidemiology of rare cancers and inequalities in oncologic outcomes // *Eur J Surg Oncol*. 2019. Vol. 45, No. 1. P. 3–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.08.018
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
5. Andreasi V., Partelli S., Muffatti F., et al. Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Dig Liver Dis*. 2021. Vol. 53, No. 2. P. 171–182. DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.031
6. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // *Анналы хирургической гепатологии*. 2016. Т. 21, № 1. С. 13–20. DOI: 10.16931/1995-5464.2016113-20
7. Verbeek W.H., Korse C.M., Tesselaar M.E. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers // *Eur J Endocrinol*. 2016. Vol. 174, No. 1. P. R1–R7. DOI: 10.1530/EJE-14-0971
8. Capdevila J., Bodei L., Davies P., et al. Unmet Medical Needs in Metastatic Lung and Digestive Neuroendocrine Neoplasms // *Neuroendocrinology*. 2019. Vol. 108, No. 1. P. 18–25. DOI: 10.1159/000493319
9. Hofland J., Kaltsas G., de Herder W.W. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms // *Endocr Rev*. 2020. Vol. 41, No. 2. P. 371–403. DOI: 10.1210/endo/bnz004
10. Oberg K., Modlin I.M., De Herder W., et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease // *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16, No. 9. P. 435–446. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2
11. Yazici C., Boulay B.R. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23, No. 27. P. 4847–4855. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4847
12. Niederle B., Pape U.F., Costa F., et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum // *Neuroendocrinology*. 2016, Vol. 103, No. 2. P. 125–138. DOI: 10.1159/000443170
13. Lee L., Ito T., Jensen R.T. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018. Vol. 18, No. 9. P. 837–860. DOI: 10.1080/14737140.2018.1496822
14. Sundin A., Arnold R., Baudin E., et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging // *Neuroendocrinology*. 2017. Vol. 105, No. 3. P. 212–244. DOI: 10.1159/000471879
15. Deroose C.M., Hindie E., Kebebew E., et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions // *J Nucl Med*. 2016;57(12):1949–1956. DOI: 10.2967/jnumed.116.179234
16. Rindi G., Klimstra D.S., Abedi-Ardekani B., et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal // *Mod Pathol*. 2018. Vol. 31, No. 12. P. 1770–1786. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y
17. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // *Ann Surg*. 2009. Vol. 250, No. 2. P. 187–196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
18. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. — 3-е изд., доп.; пер. с англ. / под ред. В.П. Леонова. М.: Гэотар-Медиа. 2019. 216 с.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа-Сфера. 2002. 312 с.
20. Kamp K., Damhuis R.A., Feelders R.A., et al. Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas // *Endocr Relat Cancer*. 2012. Vol. 19, No. 1. P. 95–99. DOI: 10.1530/ERC-11-0315
21. Kauffmann R.M., Wang L., Phillips S., et al. Incidence of additional primary malignancies in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Ann Surg Oncol*. 2014. Vol. 21, No. 11. P. 3422–3428. DOI: 10.1245/s10434-014-3774-7
22. Di Giacinto P., Rota F., Rizza L., et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors // *Int J Endocrinol*. 2018. Vol. 2018. P. 8126087. DOI: 10.1155/2018/8126087
23. Modlin I.M., Bodei L., Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 30, No. 1. P. 59–77. DOI: 10.1016/j.beem.2016.01.002
24. Mehrabi A., Fischer L., Hafezi M., et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma // *Pancreas*. 2014. Vol. 43, No. 5. P. 675–686. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000110
25. Canellas R., Burk K.S., Parakh A., et al. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis // *AJR Am J Roentgenol*. 2018. Vol. 210, No. 2. P. 341–346. DOI: 10.2214/AJR.17.18417
26. Bochtler T., Löffler H., Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary // *Semin Diagn Pathol*. 2018. Vol. 35, No. 3. P. 199–206. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.11.013
27. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова П.В., Лысанюк М.В. Возможности лечения больных генерализованными нейроэндокринными опухолями // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018. Т. 7, № 2. С. 16–25. DOI: 10.17116/onkolog20187216-25
28. Yang Z., Klimstra D.S., Hruban R.H., et al. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver // *Am J Surg Pathol*. 2017. Vol. 41, No. 7. P. 915–922. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000876
29. Sallinen V., Le Large T.Y., Galeev S., et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors — a systematic review and meta-analysis // *HPB (Oxford)*. 2017. Vol. 19, No. 4. P. 310–320. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.010

30. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Особенности диагностики и хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // Таврический медико-биологический вестник. 2020. Т. 23, № 2. С. 100–109. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-100-109

31. Патент РФ на изобретение № 2742747 от 10.02.2021 г. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Лысанюк М.В. Способ резекции тонкой кишки при местнораспространенных нейроэндокринных

опухолях с инвазией верхних брыжеечных сосудов. Режим доступа: <https://findpatent.ru/patent/274/2742747.html> Дата обращения: 08.07.21. Patent RUS № 2742747 от 10.02.2021.

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

REFERENCES

- Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589–597. DOI: 10.1002/cncr.29099
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
- Gatta G, Trama A, Capocaccia R, et al. RARECARENet Working Group. Epidemiology of rare cancers and inequalities in oncologic outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(1):3–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.08.018
- Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu*. M.: MNIOL im. PA. Gercena — filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii. 2019; p. 236. (In Russ.).
- Andreasi V, Partelli S, Muffatti F, et al. Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Dig Liver Dis*. 2021;53(2):171–182. DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.031
- Majstrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV. Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Annals of HPB Surgery*. 2016;21(1):13–20. (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.20161113-20
- Verbeek WH, Korse CM, Tesselaar ME. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):R1–R7. DOI: 10.1530/EJE-14-0971
- Capdevila J, Bodei L, Davies P, et al. Unmet Medical Needs in Metastatic Lung and Digestive Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2019;108(1):18–25. DOI: 10.1159/000493319
- Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev*. 2020;41(2):371–403. DOI: 10.1210/endo/bnz004
- Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):435–446. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2
- Yazici C, Boulay BR. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):4847–4855. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4847
- Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125–138. DOI: 10.1159/000443170
- Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(9):837–860. DOI: 10.1080/14737140.2018.1496822
- Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212–244. DOI: 10.1159/000471879
- Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1949–1956. DOI: 10.2967/jnumed.116.179234
- Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770–1786. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
- Petri A, Sebin K. *Naglyadnaya medicinskaya statistika*. 3-e izd., dop.; per. s angl. Ed. VP. Leonova. Moscow: Geotar-Media; 2019. P. 216. (In Russ.).
- Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica application software package*. Moscow: MediaSfera; 2002. P. 312. (In Russ.).
- Kamp K, Damhuis RA, Feelders RA, et al. Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(1):95–99. DOI: 10.1530/ERC-11-0315
- Kauffmann RM, Wang L, Phillips S, et al. Incidence of additional primary malignancies in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3422–3428. DOI: 10.1245/s10434-014-3774-7
- Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:8126087. DOI: 10.1155/2018/8126087
- Modlin IM, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(1):59–77. DOI: 10.1016/j.beem.2016.01.002
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675–686. DOI: 10.1097/MPA.000000000000110
- Canellas R, Burk KS, Parakh A, et al. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):341–346. DOI: 10.2214/AJR.17.18417

- 26.** Bochtler T, Löffler H, Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary. *Semin Diagn Pathol.* 2018;35(3):199–206. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.11.013
- 27.** Romashchenko PN, Majstrenko NA, Orlova RV, Lysanyuk MV. Possibilities of treating patients with generalized neuroendocrine tumors. *PA. Herzen Journal of Oncology.* 2018;7(2):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187216-25
- 28.** Yang Z, Klimstra DS, Hruban RH, et al. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):915–922. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000876
- 29.** Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors — a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2017;19(4):310–320. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.010
- 30.** Lysanyuk MV, Romashchenko PN, Majstrenko NA. Features of diagnostics and surgical treatment of patients with neuroendocrine tumors of the small intestine. *Tavrisheskij Mediko-Biologicheskij Vestnik.* 2020;23(2):100–109. (In Russ.). DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-100-109
- 31.** Patent RF na izobretenie № 2742747 ot 10.02.2021 g. Romashchenko P.N. Maistrenko N.A. Lisanyuk M.V. Sposob rezekcii tonkoi kishki pri mestnorasprostranennih neuroendokrinnih opuholyah s invaziei verhnih brijechnih sosudov. Rejim dostupa <https://findpatent.ru/patent/274/2742747.html> Data obrascheniya: 08.07.21. Patent RUS № 2742747 ot 10.02.2021.
- 32.** Romashchenko PN, Majstrenko NA, Orlova RV, et al. Prediction of treatment outcomes gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Medical Academic Journal.* 2017;17(1):54–66. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ17254-66

ОБ АВТОРАХ

***Максим Викторович Лысанюк**, кандидат медицинских наук; e-mail: lysanyuk-maksim@rambler.ru; SPIN-код: 5975-7654

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

AUTHORS INFO

***Maxim V. Lysanyuk**, candidate of medical sciences; e-mail: lysanyuk-maksim@rambler.ru; SPIN code: 5975-7654.

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID:0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN code: 2571-9603

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author