

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.341-006-07-089
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-28-37

П. Н. Ромащенко¹, Н. А. Майстренко¹, Р. В. Орлова², М. В. Лысанюк¹

ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОНКОЙ КИШКИ

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ. Уточнить рациональную программу диагностики и выбора тактики лечения больных с нейроэндокринными опухолями тонкой кишки с учетом их клинико-морфологических особенностей. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Изучены результаты обследования и лечения 39 больных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Компьютерная томография является основным методом топической диагностики, чувствительность которой составляет 96,4 %. Признаком локализации процесса в тонкой кишке является опухолевый конгломерат ее брыжейки, включающий диффузно-инфильтративный и узловой варианты изменений. Диффузно-инфильтративный вариант опухолевого конгломерата характеризуется повышенным риском осложненного течения опухолевого процесса. Циторедуктивное хирургическое лечение позволяет увеличить выживаемость больных в 1,7 раза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лечение больных необходимо проводить в специализированных медицинских центрах, обладающих возможностью реализации мультидисциплинарного подхода, позволяющего достоверно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, тонкая кишка, опухолевый конгломерат, хирургическое лечение

P. N. Romashchenko¹, N. A. Maistrenko¹, R. V. Orlova², M. V. Lysanyuk¹

The rationale for diagnostic and treatment tactics in patients with neuroendocrine tumors of the small intestine

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg;

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Russia, St. Petersburg

The **OBJECTIVE** of the study was to clarify the rational program of diagnosis and choice of treatment tactics for patients with neuroendocrine tumors (NET) of the small intestine, taking into account their clinical and morphological characteristics. **MATERIAL AND METHODS.** We studied the results of examination and treatment of 39 patients. **RESULTS.** CT is the main method of topical diagnosis, the sensitivity of which in the detection of NET of the small intestine is 96.4 %. Sign of the localization of NET in the small intestine is the tumor conglomerate of its mesentery, which includes diffuse-infiltrative and nodular variant of changes. The diffuse-infiltrative variant of tumor conglomerate is characterized by increased risk of complicated course of tumor process. Cytoreductive surgical treatment allows to increase the survival rate of patients with generalized NET of the small intestine in 1.7 times. **CONCLUSION.** Treatment of patients with NET of the small intestine should be carried out in specialized medical centers that have the ability to implement a multidisciplinary approach that can significantly increase the duration and quality of life of patients.

Keywords: neuroendocrine tumor, small intestine, tumor conglomerate, surgical treatment

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) тонкой кишки составляют 30 % в структуре НЭО желудочно-кишечного тракта и являются наиболее частыми, составляя 35–40 % среди различных новообразований данной локализации [1, 2]. Внедрение в повседневную клиническую практику современных методов инструментальной и морфологической диагностики привело к увеличению частоты их выявления за последние три десятилетия в 4 раза [1, 3]. Длительное отсутствие клинических проявлений заболевания является основной при-

чиной позднего обращения за медицинской помощью и выявления на момент диагностики у 50–70 % больных генерализации опухолевого процесса [4].

Определение локализации НЭО в тонкой кишке по-прежнему остается сложной диагностической задачей, что обусловлено трудностями инструментальной визуализации опухоли, диаметр которой у 90 % больных не превышает 1,5–2 см [5]. Именно поэтому больные генерализованными НЭО тонкой кишки часто расцениваются как без выявленного первичного очага (БПО), что негативно отражается

на результатах их лечения [6]. Пациентов с генерализованными формами заболевания по-прежнему относят к категории малоперспективных, подлежащих проведению лекарственной либо симптоматической терапии, что не соответствует современным подходам к лечению данной категории больных [4]. НЭО отличаются от других злокачественных новообразований особыми биологическими свойствами, которые определяют более благоприятный прогноз заболевания и целесообразность активной тактики лечения таких пациентов [7].

Хирургическое лечение является основным методом, позволяющим увеличить 5-летнюю выживаемость больных с генерализованными НЭО тонкой кишки до 70–75 % [4]. Вместе с тем, учитывая распространенный характер метастатического поражения печени на момент диагностики заболевания, выполнение полной циторедукции возможно не более чем у 20–25 % больных [8]. В связи с этим остается дискуссионным вопрос о необходимости удаления первичной НЭО тонкой кишки при наличии нерезектабельных печеночных метастазов [9]. Применяемые в лечении генерализованных НЭО тонкой кишки современные лекарственные препараты достоверно улучшили качество жизни больных с карциноидным синдромом, но не оказали существенного влияния на увеличение общей выживаемости пациентов [10].

Все большее распространение у больных НЭО с печеночными метастазами получают эндоваскулярные методы лечения и различные варианты локальной деструкции метастатических очагов [11]. Вместе с тем значение и место этих методов в комплексном лечении генерализованных НЭО окончательно не определены [4].

Несмотря на существенные достижения в понимании особенностей биологии опухолевого процесса, внедрение в клиническую практику современных методов диагностики и лечения, выбор рациональной лечебной тактики у больных с НЭО тонкой кишки по-прежнему представляет значительные трудности и остается предметом дискуссии [12]. В связи с этим поиск способов совершенствования диагностики и оптимизации лечения больных с НЭО тонкой кишки представляет актуальную проблему практической медицины.

Цель исследования – уточнить рациональную программу диагностики и выбора тактики лечения больных с нейроэндокринными опухолями тонкой кишки с учетом их клинико-морфологических особенностей.

Материал и методы. Проведен анализ результатов обследования и лечения 232 пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта, среди которых опухоли тонкой кишки выявлены у 39 (16,8 %) больных. Мужчин было 20 (51,3 %), женщин – 19 (48,7 %). Возраст пациентов варьировал от 28 до 78 лет, составив в среднем $(58,2 \pm 3,9)$ года.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов морфологически верифицированной НЭО тонкой кишки. При выявлении генерализованного онкологического процесса БПО включение в исследование осуществляли на основании морфологического подтверждения нейроэндокринной структуры метастазов, сочетающихся с клинико-лабораторными проявлениями карциноидного синдрома и инструментальными признаками, указывающими на локализацию первичной опухоли в тонкой кишке.

Обследование больных с НЭО включало оценку клинических проявлений заболевания, выполнение лабораторных исследований, применение лучевых и эндоскопических методов топической диагностики, направленных на определение локализации опухоли в тонкой кишке и оценку распространенности онкологического процесса [4].

НЭО тонкой кишки выявляли при обследовании по поводу абдоминального болевого синдрома, диареи, карциноидного синдрома. Иногда заболевание было «случайной» находкой при обследовании по поводу другой патологии либо диспансеризации больных. Наличие типичных клинических проявлений карциноидного синдрома у людей с генерализованными НЭО являлось основанием для целенаправленного поиска опухоли тонкой кишки.

Лабораторные исследования были направлены на оценку общих (хромогранин-А) и специфических (серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота) маркеров НЭО в крови и моче [4]. Инструментальная диагностика НЭО тонкой кишки включала ультразвуковое исследование (УЗИ); томографию (спиральную компьютерную (СКТ), магнитно-резонансную (МРТ)); ангиографию; радиоизотопное исследование (позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой и ^{68}Ga -DOTATOC); эндоскопическое исследование в виде фиброколоноскопии (ФКС) с исследованием терминального отдела подвздошной кишки, баллонной энтероскопии и капсульной видеоэнтероскопии [5]. Спиральную компьютерную томографию выполняли в режиме ангиографии в сочетании с энтерографией, заключающейся в пероральном приеме пациентом 1500 мл раствора маннитола с последующим проведением через 40 мин томографического исследования с внутривенным болюсным введением контрастного препарата (Омнипак 350–100 мл) и оценкой изображения в различные фазы контрастного усиления [13]. Ангиографию тонкой кишки выполняли путем пункции по методике Сельдингера бедренной артерии с позиционированием ангиографического катетера (Cobra, 5F) в устье верхней брыжеечной артерии и последующим введением контрастного препарата (Ультравист 60 %, 25–30 мл со скоростью 5 мл/с) с выполнением серии рентгеновских снимков. На полученных рентгенограммах оценивали сосудистую анатомию тонкой кишки, наличие патологической сети опухолевых сосудов, косвенно свидетельствующих о локализации опухоли в тонкой кишке [14]. Прямым инструментальным признаком НЭО тонкой кишки являлось выявление опухоли одним из лучевых (СКТ, МРТ, ПЭТ, ангиография) методов диагностики или в ходе эндоскопического исследования. Косвенным признаком, свидетельствовавшим о локализации опухоли в тонкой кишке, был выявляемый лучевыми методами опухолевый конгломерат брыжейки тонкой кишки [15]. Морфологическая верификация заключалась в проведении световой микроскопии и иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии основных нейроэндокринных маркеров (хромогранин-А, синаптофизин) и определения степени злокачественности опухоли (индекс про-

Таблица 1
Особенности клинических проявлений
заболевания у больных с НЭО
тонкой кишки (n=39)

Клинические проявления	Число больных (%)
Болевой синдром	8 (20,5)
Карциноидный синдром	13 (33,3)
Развитие неотложных хирургических заболеваний органов брюшной полости:	
острая кишечная непроходимость	5 (12,8)
кишечное кровотечение	4 (10,3)
	1 (2,5)
Бессимптомные («случайное» выявление):	13 (33,3)
метастазы печени при обследовании	10 (25,5)
удаление опухоли брюшной полости	1 (2,6)
устранение вентральной грыжи	1 (2,6)
устранение спаечной кишечной непроходимости	1 (2,6)

лиферативной активности Ki-67, митотический индекс) [16]. Отдаленные результаты лечения изучены в сроки до 10 лет у 97,4 % больных.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ «Microsoft Excel». Различия средних величин, оцененные по параметрическому критерию Стьюдента, считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Пациенты, участвовавшие в научном исследовании, дали на это добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г.

Результаты. Проведенный анализ результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования позволил установить, что I стадия опухолевого процесса диагностирована у 1 (2,6 %) пациента, II стадия – у 1 (2,6 %), III стадия – у 8 (20,4 %), IV стадия – у 29 (74,4 %). Опухоли Grade-1 выявлены у 53,8 % больных, Grade-2 – у 46,2 %. Определено, что причиной обращения за медицинской помощью у 8 (20,5 %) больных явились различного характера боли в животе. Типичные проявления карциноидного синдрома в виде приливов и диареи выявлены у 13 (33,3 %) пациентов, среди которых метастатическое поражение печени установлено у 12, поражение забрюшинных лимфатических узлов – у 1. Развитие осложнений опухолевого процесса привело к выявлению НЭО тонкой

кишки у 5 (12,8 %) обследованных: острая кишечная непроходимость диагностирована у 4 больных, кишечное кровотечение – у 1. Клинические проявления НЭО тонкой кишки отсутствовали, а заболевание явилось случайной находкой в связи с обнаружением метастатического поражения печени при обследовании по поводу других заболеваний либо в ходе диспансеризации у 10 (25,5 %) больных. Кроме того, НЭО тонкой кишки были выявлены в ходе плановых и неотложных оперативных вмешательств на органах брюшной полости у 3 (7,8 %) пациентов. Установлено, что с момента появления клинических проявлений заболевания до постановки диагноза проходило в среднем $(18,1 \pm 6,2)$ месяца (от 2 до 48 месяцев) (табл. 1).

Плановое обследование проведено у 34 больных, за исключением пациентов, у которых НЭО тонкой кишки были диагностированы в ходе неотложных оперативных вмешательств. Изучение результатов лабораторных исследований у больных с НЭО тонкой кишки I–III стадии позволило установить менее чем 3-кратное повышение уровня ХГА и специфических биохимических маркеров (серотонин, 5-ГИУК). Вместе с тем выявлены достоверные различия уровня исследуемых показателей в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Установлено, что уровень $\text{ХГА} \geq (351 \pm 137)$ нг/мл, серотонина $\geq (1052,4 \pm 383,8)$ нг/мл, 5-ГИУК $\geq (467,5 \pm 270,9)$ нг/мл достоверно свидетельствует о генерализации заболевания (табл. 2).

Проведенный анализ использования лучевых методов диагностики у обследованных больных выявил недостаточную чувствительность большинства из них в обнаружении НЭО тонкой кишки, составившую для УЗИ 2,9 %, для СКТ – 6,5 %. Установлено, что значительно большей чувствительностью обладает ПЭТ-КТ с ^{68}Ga , применение которой позволило определить локализацию опухоли у 6 из 10 обследованных пациентов. Вместе с тем изучение характера изменений в брюшной полости по данным лучевых методов диагностики свидетельствовало о наличии опухолевого конгломерата в брыжейке тонкой кишки у 30 из 34 обследованных, среди которых у 5 пациентов диагностирована III стадия опухолевого процесса, у 25 больных – IV стадия. Чувствитель-

Таблица 2
Результаты исследования общих и специфических маркеров в сыворотке крови
у больных с НЭО тонкой кишки

Лабораторный показатель и его нормальные значения	Стадия заболевания		Критерий p
	I–III	IV	
Хромогранин-А (0–100 нг/мл)	112,1 $\pm$ 63,3	351 $\pm$ 137	<0,05
Серотонин (36–82 нг/мл)	250,8 $\pm$ 185,2	1052,4 $\pm$ 383,8	<0,05
5-ГИУК (0–60 нг/мл)	76,9 $\pm$ 81,1	467,5 $\pm$ 270,9	<0,05

ность методов лучевой диагностики в выявлении опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки была минимальной для УЗИ, тогда как СКТ и ПЭТ-КТ установили соответствующие изменения у 96,4 и 100 % пациентов соответственно (табл. 3).

Изучение лучевыми методами контуров выявляемых образований брыжейки, характера изменений окружающих тканей и прилежащих петель кишки позволило выделить два варианта опухолевых конгломератов у больных с НЭО тонкой кишки. Первый вариант (*узловой*) установлен у 20 (66,7 %) пациентов, характеризовался наличием образования с четкими ровными контурами, минимальными фиброзными изменениями в брыжейке, отсутствием ретракции и деформации прилежащих петель тонкой кишки, вовлечением в конгломерат тонкокишечных ветвей либо дистальных отделов верхних брыжеечных сосудов (рис. 1).

Второй вариант (*диффузно-инфильтративный*) диагностирован у 10 (33,7 %) больных, представлен образованием с нечеткими неровными контурами, выраженными фиброзными изменениями в брыжейке с деформацией прилежащих петель тонкой кишки и распространением инфильтрата на корень брыжейки с вовлечением в опухолевый процесс основных стволов верхних брыжеечных сосудов (рис. 2).

По данным СКТ, опухолевый конгломерат брыжейки тонкой кишки визуализировали в виде мягкотканного образования диаметром ($4,2 \pm 1,6$) см с нативной денситометрической плотностью ($46,6 \pm 16,3$) HU, которая после внутривенного контрастирования увеличивалась до ($96,8 \pm 23,4$) HU. Характерные изменения в брыжейке тонкой кишки

Таблица 3

Результаты применения лучевых методов диагностики у больных с НЭО тонкой кишки

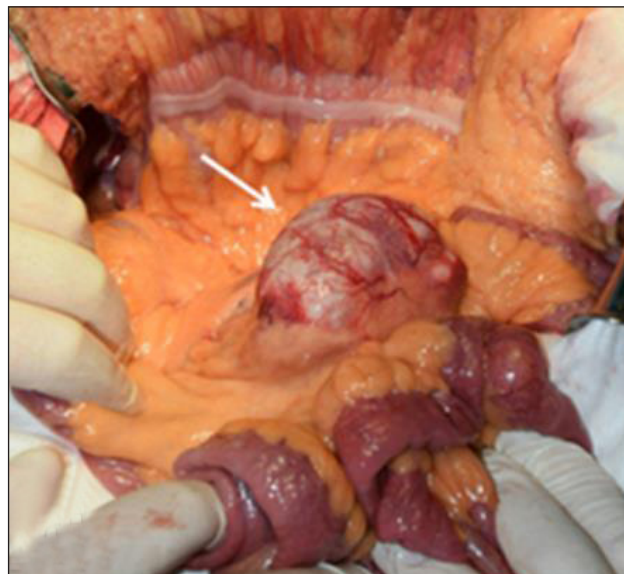
Метод лучевой диагностики	Чувствительность метода в выявлении, %	
	опухоль тонкой кишки	опухолевый конгломерат брыжейки
УЗИ (n=34)	2,9	16,7
СКТ (n=31)	6,5	96,4
МРТ (n=8)	0	42,9
Ангиография (n=9)	0	66,7
ПЭТ-КТ с ^{68}Ga (n=10)	60	100

у пациентов с III и IV стадией заболевания выявлены у 80 и 96 % больных соответственно.

Установлено, что диффузно-инфильтративные изменения в брыжейке у больных с НЭО тонкой кишки характеризуются повышенным риском развития осложнений опухолевого процесса, которые были диагностированы у 5 из 10 из них (тромбоз ствола верхней брыжеечной вены – у 1, ишемические изменения пораженного сегмента тонкой кишки – у 2, субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости – у 2). При распространении опухолевой инфильтрации на корень брыжейки СКТ-ангиография не позволила определить резектабельность тонкой кишки у 3 из 10 больных. Прямая ангиография у них позволила уточнить особенности сосудистой архитектоники верхних брыжеечных сосудов, оценить степень их вовлечения



а

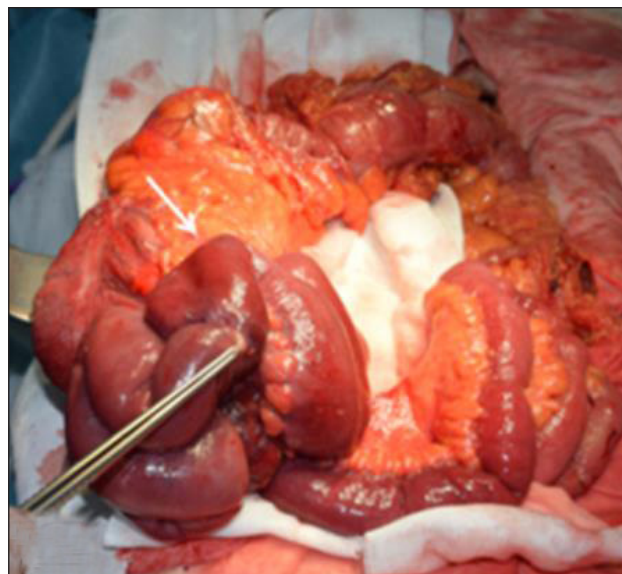


б

Рис. 1. Узловой вариант опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки (указан стрелкой) у больного Т., 44 лет: а – компьютерная томограмма; б – макроскопическая картина



а

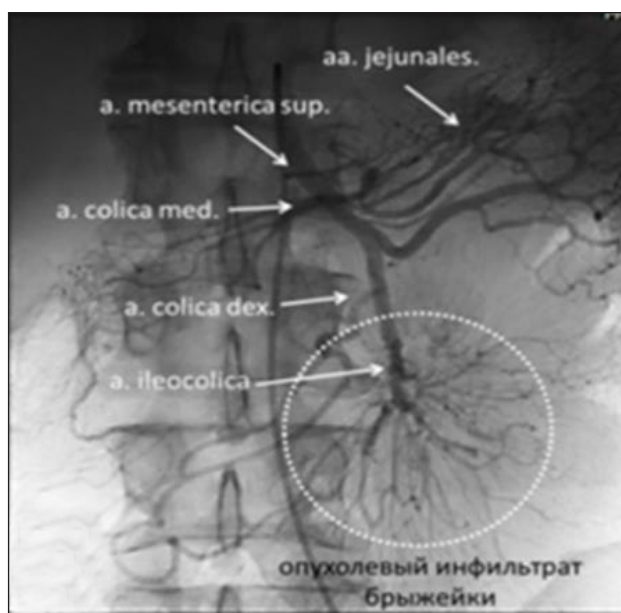


б

Рис. 2. Диффузно-инфильтративный вариант опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки (указан стрелкой) у больного П., 57 лет: а – компьютерная томограмма; б – макроскопическая картина



а



б

Рис. 3. Результаты инструментальных методов диагностики у больного П., 57 лет: а – компьютерная томограмма диффузно-инфильтративного варианта опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки с вовлечением ствола верхней брыжеечной артерии (ВБА) (сомнительная резектабельность); б – ангиограмма, вовлечение в опухолевый конгломерат дистального отдела ствола ВБА и а. ileocolica (опухоль резектабельна)

в опухолевый процесс и определить показания к оперативному лечению с сомнительной резектабельностью тонкой кишки по данным СКТ (рис. 3).

Фиброколоноскопия с илеоскопией, включающей осмотр 20 см терминального отдела подвздошной кишки, позволила выявить НЭО у 7 из 34 больных. Эндоскопические методы исследования тонкой кишки применены у 2 пациентов и включали капсульную энтероскопию у одного

больного, а также сочетание баллонной и капсульной энтероскопии у другого. Установить локализацию НЭО удалось у 1 пациента в результате капсульной энтероскопии, тогда как у второго больного выявить опухоль ни одним из указанных эндоскопических методов исследования не удалось.

Установлено, что в оценке генерализации опухолевого процесса среди методов лучевой диагностики наибольшей чувствительностью обладает ПЭТ-КТ

с ^{68}Ga , применение которой позволило выявить не определявшиеся другими методами исследований (СКТ, МРТ) метастатические очаги и уточнить распространенность заболевания у 3 из 10 обследованных. Метастатическое поражение печени у больных с IV стадией заболевания выявлено у 100 %, лимфатических узлов брюшной полости – у 65,5 %, легких – у 10,3 %, костей скелета – у 10,3 %, брюшины – у 6,9 %. В зависимости от объема замещения печеночной паренхимы метастазами поражение печени I типа (единичные метастазы в одной доле) установлено у 24,1 % больных, II типа (множественные метастазы в одной доле и единичные в другой) – у 17,2 %, III типа (множественные метастазы в обеих долях) – у 58,7 %.

Результаты комплексного дооперационного обследования позволили установить локализацию НЭО в тонкой кишке у 17 (50 %) из 34 обследованных больных, у остальных 17 выявлены лишь косвенные лучевые признаки, свидетельствовавшие о вероятной локализации опухоли в тонкой кишке.

Хирургическое лечение проведено у 31 (79,5 %) из 39 пациентов. НЭО тонкой кишки были выявлены у всех оперированных пациентов БПО. Наличие опухоли у этих больных было основано на обнаружении опухолевого конгломерата в брыжейке тонкой кишки лучевыми методами топической диагностики.

Оперативное вмешательство носило радикальный характер у 10 больных с I–III стадией опухолевого процесса и включало эндоскопическое удаление опухоли у 1 пациента, резекцию тонкой кишки – у 5, правостороннюю гемиколэктомию – у 4. Циторедуктивные оперативные вмешательства выполнены у 21 больного с генерализованной формой заболевания в объеме удаления первичной опухоли (у 17 пациентов), удаления первичной опухоли в сочетании с резекцией печени различного объема (у 4) (табл. 4).

Установлено, что опухоли локализовались в тощей кишке у 23,1 % пациентов, в подвздошной кишке – у 76,9 %, были множественными у 9,7 %. Средний размер удаленных новообразований составил $(14 \pm 2,8)$ мм (от 2 до 30 мм). Резекция тонкой кишки

по поводу НЭО с узловым вариантом опухолевого конгломерата брыжейки не составляла технических трудностей. Вместе с тем при диффузно-инфильтративном варианте поражения, характеризующемся распространением опухолевой инфильтрации на корень брыжейки, резекция представляла крайне высокий риск развития ишемического некроза значительной части тонкой кишки в связи с необходимостью пересечения проксимальных отделов стволов верхних брыжеечных сосудов.

Выполнить в такой ситуации оперативное вмешательство с сохранением достаточной длины тонкой кишки позволили данные прямой ангиографии, свидетельствовавшие о сохранении достаточного количества тощекишечных артерий (не менее 3–4), не вовлеченных в опухолевый конгломерат. В связи с прогрессированием онкологического процесса повторные циторедуктивные вмешательства выполнены у 6 пациентов.

Осложненное течение послеоперационного периода после первичных оперативных вмешательств было у 4 (12,9 %) больных, после повторных – у 2 (25 %). Осложнения III–IV степени тяжести по классификации Clavien – Dindo после первичных и повторных оперативных вмешательств диагностированы у 6,5 и 12,5 % больных соответственно. Летальных исходов после хирургического лечения не было.

Выбор тактики лечения пациентов генерализованными НЭО тонкой кишки определялся соматическим состоянием пациента, распространенностью метастатического поражения печени, степенью выраженности карциноидного синдрома. Предпочтение отдавали активной хирургической тактике, в связи с чем оперативное лечение проведено у 21 (72,4 %) из 29 обследованных больных с IV стадией опухолевого процесса. Лекарственная терапия в качестве единственного метода лечения либо в сочетании с локальным воздействием на метастатические очаги в печени (химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА)) проведена у 8 (27,6 %) больных. Циторедуктивное хирургическое

Таблица 4

Варианты хирургического лечения у больных с НЭО тонкой кишки (n=39)

Вариант оперативного вмешательства	Стадия заболевания			
	I (n=1)	II (n=1)	III (n=8)	IV (n=21)
Эндоскопическое удаление опухоли	1	–	–	–
Резекция тонкой кишки	–	–	5	8/1*
Резекция тонкой кишки + резекция печени	–	–	–	2/2*
Правосторонняя гемиколэктомию	–	1	3	9/1*
Правосторонняя гемиколэктомию + резекция печени	–	–	–	2

* – в том числе в сочетании с радиочастотной абляцией метастатических очагов печени.

Таблица 5

Варианты лечения больных генерализованными НЭО тонкой кишки (n=29)

Метод лечения	Число пациентов
Хирургическое лечение (циторедукция R0)	1
Хирургическое лечение + лекарственная терапия	9
Хирургическое лечение + лекарственная терапия + ХЭПА	11
Лекарственная терапия	5
Лекарственная терапия + ХЭПА	3

лечение у данных пациентов не проводили в связи тяжестью соматического состояния (по классификации ASA ≥ 3) у 4 больных, отказом от оперативного лечения – у 4. Выбор варианта лекарственного лечения осуществляли на основании морфологической оценки степени злокачественности НЭО, объема опухолевой массы, состояния пациента и включал проведение биотерапии (Октреотид, Интерферон) у 71,4 % больных, биотерапии в сочетании с химиотерапией – у 17,9 %, химиотерапии – у 10,7 %. В лечении генерализованных НЭО предпочтительным являлось комплексное лечение, которое проведено у 23 (79,3 %) из 29 пациентов (табл. 5).

Изучение зависимости отдаленных результатов лечения от стадии заболевания позволило установить, что 5-летняя выживаемость больных с I–III стадией заболевания составила 100 %, с IV стадией – 70 %. Вместе с тем у половины пациентов с III стадией опухолевого процесса диагностировано прогрессирование заболевания спустя (42 $\pm$ 32,7) месяца после оперативного лечения. Выявлено, что канцер-специфическая 5-летняя выживаемость больных с генерализованными НЭО тонкой кишки, которым проведено хирургическое лечение, составила 85,7 %, а при применении других методов лечения – 50 % ($p < 0,05$).

Обсуждение. Проведенный нами анализ результатов обследования 232 больных с НЭО желудочно-кишечного тракта показал, что опухоль тонкой кишки диагностирована у каждого 6-го пациента. Вместе с тем результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют, что НЭО тонкой кишки выявляются значительно чаще [2]. Более чем у половины больных с НЭО тонкой кишки на момент диагностики заболевания выявляются отдаленные метастазы [7], что также подтверждают результаты нашего исследования. Основной причиной поздней диагностики заболевания является длительное отсутствие специфических симптомов, что приводит к задержке его выявления в среднем на 5–7 лет [4]. Наиболее часто НЭО тонкой кишки

манифестируют неспецифическими симптомами в виде периодических неопределенного характера болей в животе, жидкого стула, которые определяют у 30–35 % больных. Проявления карциноидного синдрома (приливы, спастические боли в животе, диарея), являющегося характерным для НЭО тонкой кишки, встречаются не более чем у 20–25 % пациентов и развиваются при генерализации опухолевого процесса [7]. Проведенное нами изучение особенностей клинических проявлений у больных с НЭО тонкой кишки подтвердило результаты других исследователей и позволило установить, что у половины пациентов заболевание было диагностировано как случайная находка в ходе планового обследования либо в связи развитием неотложных хирургических состояний, тогда как карциноидный синдром присутствовал только у трети обследованных. В связи с превалированием у больных с НЭО тонкой кишки неспецифических симптомов заболевания пациенты длительное время проходят лечение под маской различных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника и др.) [4]. Поэтому ряд авторов [12] считают необходимым целенаправленное исключение НЭО тонкой кишки у пациентов с неспецифическими гастроэнтерологическими симптомами.

Стандартом лабораторной диагностики НЭО тонкой кишки является определение в биологических жидкостях (плазме крови, моче) уровня общих (ХГА) и специфических (серотонин, 5-ГИУК) биохимических маркёров [4]. По мнению многих исследователей, диагностическое значение имеет более чем 3-кратное их повышение в связи с зависимостью уровня маркёров от ряда эндогенных (сопутствующие заболевания) и экзогенных (характер питания) факторов [17]. Полученные нами результаты лабораторной диагностики подтверждают результаты исследований других авторов и свидетельствуют о недостаточной чувствительности уровней серотонина и 5-ГИУК в диагностике НЭО тонкой кишки I–III стадии. Вместе с тем повышение серотонина $\geq 1052,4$ нг/мл, 5-ГИУК $\geq 467,5$ нг/мл, ХГА $\geq (351 \pm 137)$ нг/мл достоверно свидетельствует о локализации НЭО в тонкой кишке и генерализации опухолевого процесса.

Ведущее место в топической диагностике НЭО тонкой кишки принадлежит мультисрезовой СКТ с болюсным контрастным усилением [5]. Наряду с непосредственным выявлением опухоли в стенке кишки, характерным для больных НЭО является обнаружение опухолевого конгломерата в брыжейке [18]. Выполнение СКТ в сочетании с энтерографией позволяет установить локализацию НЭО в тонкой кишке с чувствительностью 50–85 % и специфичностью 25–97 % [5]. Чувствительность МРТ в диагностике НЭО тонкой кишки, по данным

ряда исследователей, не уступает СКТ, однако применение метода ограничивается его меньшей доступностью, необходимостью активного участия пациента в ходе проведения исследования [19]. Вместе с тем в оценке информативности лучевых методов диагностики исследователи приводят общие показатели чувствительности в выявлении опухолей и изменений в брыжейке тонкой кишки. Полученные нами результаты применения лучевых методов диагностики свидетельствуют о недостаточной их чувствительности в выявлении НЭО тонкой кишки, которая составила для СКТ 6,5 %, МРТ не позволила установить локализацию опухоли ни у одного больного. Вместе с тем чувствительность СКТ и МРТ в выявлении опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки у больных НЭО составила 96,4 и 42,9 % соответственно. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что выявление мезинтестинально расположенного опухолевого конгломерата у больных с НЭО БПО является достоверным признаком локализации опухоли в тонкой кишке. Наибольшей информативностью среди лучевых методов диагностики у больных НЭО тонкой кишки обладает ПЭТ-КТ с ^{68}Ga , применение которой, по данным ученых, позволяет определить локализацию опухоли у 50–70 % пациентов и уточнить распространенность заболевания, выявив метастатические очаги, не определявшиеся другими методами исследований, у 30–40 % [5]. Применение данного метода диагностики подтвердило его преимущество перед другими лучевыми исследованиями, позволило установить локализацию опухоли в тонкой кишке у 60 % пациентов и уточнить распространенность заболевания у 30 %. Вместе с тем нами не выявлены достоверные различия чувствительности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga и СКТ в диагностике опухолевого конгломерата брыжейки.

Диагностическое значение опухолевого конгломерата брыжейки в выявлении НЭО тонкой кишки достаточного освещения в литературе не получило [20]. Проведенное нами изучение лучевых характеристик опухолевых конгломератов брыжейки у больных НЭО тонкой кишки позволило выделить узловой и диффузно-инфильтративный варианты изменений. Установлено, что диффузно-инфильтративные изменения в брыжейке характеризуются повышенным риском развития осложнений опухолевого процесса у 50 % больных и обосновывали активную хирургическую тактику. Выявлено, что при распространении инфильтративных изменений на корень брыжейки СКТ-ангиография не всегда позволяет оценить степень вовлечения в опухолевый процесс брыжеечных сосудов. В такой ситуации показано выполнение прямой ангиографии, позволившей нам определить показания к хирур-

гическому лечению у всех пациентов, резектабельность тонкой кишки у которых, по данным СКТ, была сомнительной.

Существенное значение в диагностике НЭО тонкой кишки принадлежит осмотру терминального отдела подвздошной кишки при ФКС [4], что подтверждают результаты нашего исследования, показавшие информативность данной методики у 20,6 % больных. Некоторые авторы получили обнадеживающие результаты применения баллонной и капсульной энтероскопии в определении локализации НЭО тонкой кишки [21, 22]. Однако оценка их информативности основана на анализе ограниченного числа клинических наблюдений, что не позволяет определить их истинную чувствительность. В связи с этим методы энтероскопии в настоящее время являются дополнительными в диагностике НЭО тонкой кишки, применение которых обосновано при неинформативности лучевых исследований [4]. В связи с ограниченной доступностью мы использовали методы прямой визуализации тонкой кишки только у 2 пациентов, что не позволяет нам судить об их эффективности. Вместе с тем капсульная энтероскопия позволила определить локализацию НЭО в тонкой кишке у 1 пациента, что в последующем было подтверждено в ходе оперативного вмешательства.

В связи с объективными трудностями выявления опухоли в тонкой кишке многие больные с генерализованными НЭО расцениваются как БПО, что подтверждают результаты нашей работы. Проведенные у таких пациентов исследования свидетельствуют, что у 64–86 % из них первичная НЭО локализуется в тонкой кишке [23].

В ходе дооперационного выявления первичной опухоли у больных с НЭО БПО, наряду с исчерпывающей инструментальной диагностикой, существенное значение принадлежит морфологическому исследованию метастатических очагов. В ряде работ [6, 24] показано, что иммуногистоисследование с применением набора антител, включающих TTF-1, CDX2, PAX6 и Islet-1, позволяет определить локализацию НЭО в тонкой кишке с чувствительностью 89–93 %. Полученные нами данные совпадают с мнением других авторов в том, что существующие на сегодняшний день возможности лабораторно-инструментальной и морфологической диагностики позволяют определить локализацию опухоли, оценить распространенность онкологического процесса, что имеет решающее значение в выборе тактики лечения больных с НЭО тонкой кишки.

Хирургическому методу принадлежит ведущее значение в лечении больных с НЭО тонкой кишки [7, 25]. Показано, что 5-летняя выживаемость больных с генерализованными НЭО тонкой кишки после циторедуктивных вмешательств, включаю-

щих удаление первичной опухоли и метастазов печени, составляет 70–85 %, тогда как при проведении лекарственной терапии не превышает 40–50 % [4]. Однако на момент диагностики заболевания выполнить циторедукцию возможно не более чем у 20–25 % больных [7]. В связи с этим продолжают дискуссии о целесообразности удаления первичной опухоли при наличии нерезектабельных печеночных метастазов [12]. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований по данному вопросу, большинство специалистов придерживаются мнения о необходимости удаления первичной НЭО тонкой кишки [9]. Во-первых, наличие первичной опухоли является фактором, оказывающим негативное влияние на прогноз течения заболевания у больных с генерализованными НЭО [26, 27]. Во-вторых, в связи с большей продолжительностью жизни больных с НЭО существует высокий риск развития осложнений опухолевого процесса в виде кишечной непроходимости, кровотечения, нарушения кровоснабжения пораженного сегмента тонкой кишки [28]. Результаты проведенного нами исследования также подтверждают целесообразность активной хирургической тактики у больных с генерализованными НЭО тонкой кишки, что позволило увеличить их выживаемость в 1,7 раза.

На сегодняшний день эффективное лечение генерализованных НЭО тонкой кишки не представляется возможным без комплексного подхода, о чем свидетельствуют результаты исследований различных авторов [7, 29, 30]. В частности, К. Öberg и соавт. [30] выявили достоверное увеличение выживаемости больных, проходивших лечение в специализированном онкоэндокринологическом центре, где пациентам проводили комбинированное лечение, по сравнению с пациентами неспециализированных лечебных учреждений, медиана выживаемости которых составила 115 и 33 месяца соответственно. Аналогичные данные представлены С. Lepage и соавт. [29], которые установили, что 5-летняя выживаемость больных в странах Западной Европы, где пациентов направляли в специализированные лечебные учреждения, была достоверно выше, чем в странах Восточной Европы, составив 53,6 и 37,6 % соответственно.

Выводы. 1. НЭО тонкой кишки являются актуальной проблемой клинической онкологии, обусловленной увеличением частоты их выявления, сохраняющимися трудностями диагностики заболевания, приводя у большей части больных к поздней диагностике онкологического процесса.

2. Генерализованные НЭО тонкой кишки характеризуются более благоприятным прогнозом течения заболевания, что определяет целесообразность активной тактики лечения пациентов.

3. Лабораторные методы диагностики не обладают достаточной чувствительностью в выявлении ранних форм заболевания. Однако повышение уровня ХГА, серотонина и 5-ГИУК достоверно свидетельствует о генерализации опухолевого процесса.

4. Среди лучевых методов диагностики СКТ-ангиография в сочетании с энтерографией позволяет определить локализацию опухоли в тонкой кишке с чувствительностью 96,4 %.

5. Целесообразно выделение узлового и диффузно-инфильтративного вариантов опухолевого конгломерата брыжейки у больных с НЭО тонкой кишки, так как последний вариант изменений в брыжейке характеризуется повышенным риском осложненного течения опухолевого процесса, определяет необходимость активной хирургической тактики.

6. При распространении опухолевой инфильтрации на корень брыжейки достоверно оценить резектабельность тонкой кишки позволяет дополнение СКТ прямой ангиографией ВБА.

7. Хирургический метод является основным в лечении НЭО тонкой кишки, в том числе при генерализации заболевания, так как позволяет достоверно увеличить выживаемость больных.

8. При невозможности полной циторедукции в связи с распространенным метастатическим поражением печени пациентам показано проведение комплексного лечения, включающего удаление первичной НЭО тонкой кишки с последующей системной лекарственной терапией и применением методов регионарного лечения печеночных метастазов.

9. Учитывая мультидисциплинарный характер патологии, лечение НЭО тонкой кишки необходимо проводить в специализированных онкологических центрах.

Конфликт интересов / Conflicts of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Bilimoria K. Y., Bentrem D. J., Wayne J. D. et al. Small Bowel Cancer in the United States Changes in Epidemiology, Treatment, and Survival Over the Last 20 Years // *Ann. Surg.* 2009. Vol. 249, № 1. P. 63–71.
2. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours : a systematic review of the literature // *Endocr. Relat. Cancer.* 2014. Vol. 21, № 3. P. 153–163.
3. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors : the rapid pace of no progress / I. M. Modlin, M. C. Champaneria, A. K. Chan, M. Kidd // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102, № 7. P. 1464–1473.
4. Niederle B., Pape U. F., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum // *Neuroendocrinol.* 2016. Vol. 103, № 2. P. 125–138.
5. 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, № 3. P. 212–244.

6. Maxwell J. E., Sherman S. K., Stashek K. M. et al. A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors // *Surgery*. 2014. Vol. 156, № 6. P. 1359–1366.
7. Howe J. R., Cardona K., Fraker D. L. et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors : Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society // *Pancreas*. 2017. Vol. 46, № 6. P. 715–731.
8. Lesurtel M., Nagorney D. M., Mazzaferro V. et al. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations // *HPB (Oxford)*. 2015. Vol. 17, № 1. P. 17–22.
9. Guo J., Zhang Q., Bi X. et al. Systematic review of resecting primary tumor in MNETs patients with unresectable liver metastases // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 10. P. 17396–17405.
10. Lee A., Chan D. L., Wong M. H. et al. Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors // *Neuroendocrinology*. 2017. Vol. 104, № 3. P. 209–222.
11. de Baere T., Deschamps F., Tselikas L. et al. GEP-NETS update : Interventional radiology : role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS // *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172, № 4. P. 151–166.
12. Partelli S., Bartsch D. K., Capdevila J. et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours // *Neuroendocrinology*. 2017. Vol. 105, № 3. P. 255–265.
13. Tochetto S., Yaghami V. CT enterography : concept, technique, and interpretation // *Radiol. Clin. North. Am.* 2009. Vol. 47, № 1. P. 117–132.
14. Dariushnia S. R., Gill A. E., Martin L. G. et al. Quality improvement guidelines for diagnostic arteriography // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014. Vol. 25, № 12. P. 1873–1881.
15. Midgut neuroendocrine tumors : imaging assessment for surgical resection / L. R. Woodbridge, B. M. Murtagh, D. F. Yu, K. L. Planche // *Radiographics*. 2014. Vol. 34, № 2. P. 413–426.
16. Klimstra D. S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors : essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging // *Semin Oncol.* 2013. Vol. 40, № 1. P. 23–36.
17. Oberg K., Krenning E., Sundin A. et al. A Delphic consensus assessment : imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management // *Endocr. Connect.* 2016. Vol. 5, № 5. P. 174–187.
18. Kamaoui I., De-Luca V., Ficarella S. et al. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors // *Am. J. Roentgenol.* 2010. Vol. 194, № 3. P. 629–633.
19. Masselli G., Casciani E., Poletti E. et al. Magnetic resonance imaging of small bowel neoplasms // *Cancer Imaging*. 2013. Vol. 21, № 13. P. 92–99.
20. Fata C. R., Gonzalez R. S., Liu E. et al. Mesenteric Tumor Deposits in Midgut Small Intestinal Neuroendocrine Tumors Are a Stronger Indicator Than Lymph Node Metastasis for Liver Metastasis and Poor Prognosis // *Am. J. Surg. Pathol.* 2017. Vol. 41, № 1. P. 128–133.
21. Bellutti M., Fry L. C., Schmitt J. et al. Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double balloon enteroscopy // *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54, № 5. P. 1050–1058.
22. Capsule endoscopy to detect primary tumour site in metastatic neuroendocrine tumours / A. Frilling, G. Smith, A. K. Clift, J. Martin // *Dig. Liver Dis.* 2014. Vol. 46, № 11. P. 1038–1042.
23. Wang Y. Z., Chauhan A., Rau J. et al. Neuroendocrine tumors (NETs) of unknown primary : is early surgical exploration and aggressive debulking justifiable? // *Chin. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 5, № 1. P. 4.
24. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver / Z. Yang, D. S. Klimstra, R. H. Hruban, L. H. Tang // *Am. J. Surg. Pathol.* 2017. Vol. 41, № 7. P. 915–922.
25. Возможности лечения больных генерализованными нейроэндокринными опухолями / Н. А. Майстренко, П. Н. Ромашенко, Р. В. Орлова, М. В. Лысанюк // *Онкология : Журнал им. П. А. Герцена*. 2018. № 2. С. 22–27. [Vozmozhnosti lecheniya bol'nykh generalizovannymi nejroehndokrinnymi opuholyami / N. A. Majstrenko, P. N. Romashchenko, R. V. Orlova, M. V. Lysanyuk // *Onkologiya: Zhurnal im. P. A. Gercena*. 2018. № 2. P. 22–27].
26. Прогнозирование исходов лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей / П. Н. Ромашенко, Н. А. Майстренко, Р. В. Орлова, М. В. Лысанюк // *Мед. академ. журн.* 2017. Т. 17, № 1. С. 54–66. [Prognozirovanie iskhodov lecheniya gastroehnteropankreaticheskikh nejroehndokrinnih opuholej / P. N. Romashchenko, N. A. Majstrenko, R. V. Orlova, M. V. Lysanyuk // *Medizinskii akademicheskii zhurnal*. 2017. Vol. 17, № 1. P. 54–66].
27. Citterio D., Pusceddu S., Facciorusso A. et al. Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017. Vol. 43, № 2. P. 380–387.
28. Mantzoros I., Savvala N. A., Ioannidis O. et al. Midgut neuroendocrine tumor presenting with acute intestinal ischemia // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, № 45. P. 8090–8096.
29. Lepage C., Ciccolallo L., De Angelis R. et al. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival // *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 126, № 12. P. 2928–2934.
30. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / K. Öberg, U. Knigge, D. Kwekkeboom, A. Perren // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, № 7. P. 124–130.

Поступила в редакцию 16.05.2018 г.

Сведения об авторах:

Ромашенко Павел Николаевич* (e-mail: romashchenko@rambler.ru), член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. начальника кафедры факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова; Майстренко Николай Анатольевич* (e-mail: nik.m.47@mail.ru), академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова; Орлова Рашида Вахидовна** (e-mail: orlova_rashida@mail.ru), д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии медицинского факультета; Лысанюк Максим Викторович* (e-mail: lysanjuk-maksim@rambler.ru), канд. мед. наук, преподаватель кафедры факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова; *Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; **Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.