

© Р.В. Орлова^{1,2}, А.В. Андросова², А.К. Иванова², Н.П. Беляк^{1,2},
С.И. Кутукова^{2,3}, А.А. Варанкина²

Факторы, влияющие на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический
онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация© *Rashida V. Orlova*^{1,2}, *Aleksandra V. Androsova*², *Anastasya K. Ivanova*², *Natalya P. Belyak*^{1,2},
Svetlana I. Kutukova^{2,3}, *Anna A. Varankina*²

Factors Influencing the Course of Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract

¹St Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation²SPb SBIH City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

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

Цель. Целью исследования является определение факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта для повышения эффективности лечения.

Материалы и методы. На начальном этапе проанализированы клинико-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 (71 пациент). Также были оценены прогностическая значимость наличия сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы до начала лечения, индекса массы тела и карциноидного синдрома (34 пациента с сахарным диабетом 2 типа и 30 пациентов в группе контроля).

Результаты. Удалось выявить факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ: Ki-67 > 5 %, относительное число нейтрофилов > 58,30 %, относительное число лимфоцитов ≤ 30 %, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) > 1,85. Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 2-х и более факторов неблагоприятного прогноза на момент первичной оценки негативно влияло на время без прогрессирования (ВБП) больных. Наличие у больного > 2-х факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67 %: p = 0,0013; OR = 1,67, 95 % ДИ 1,05–1,78.

Заключение. Выявлены факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ.

Introduction. Due to the fact that the treatment algorithm for gastrointestinal neuroendocrine tumors (GI NETs) is determined only by the localization of neoplasia and is focused on classification by the degree of differentiation, the search for additional prognostic markers is an urgent task.

Aim. The purpose of the study is to determine unfavorable prognosis factors in patients with GI NETs to improve the effectiveness of treatment for cancer patients.

Materials and methods. At the initial stage, the clinical and morphological features of 298 patients with GI NETs were analyzed. The subsequent phase of the study involved an investigation into the impact of peripheral blood parameters, systemic inflammatory factors and the proliferation index (Ki-67) on the progression of GI NETs (71 patients). The prognostic significance of type 2 diabetes mellitus, pre-treatment glucose level, body mass index and carcinoid syndrome were also assessed (34 patients with type 2 diabetes mellitus and 30 patients in the control group).

Results. Factors associated with an adverse prognosis and early progression of GI NETs were identified, including Ki-67 > 5 %, relative neutrophil count > 58.30 %, relative lymphocyte count ≤ 30 % and neutrophil-lymphocyte index (NLI) > 1.85. The optimal threshold value of the number of adverse prognostic factors at the cut-off point was 2: having 2 or more adverse prognostic factors at the time of the initial assessment negatively affected the progression-free survival (PFS) time of patients. The presence of more than 2 adverse prognostic factors in a patient increased the risk of disease progression by 67 %: p = 0.0013; OR = 1.67, 95 % CI 1.05–1.78.

Conclusion. Factors of unfavorable prognosis for the course and early progression of GI NETs were identified.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; факторы системного воспаления; сахарный диабет; метаболический синдром

Для цитирования: Орлова Р.В., Андросова А.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Варанкина А.А. Факторы, влияющие на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1132-1141.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1132-1141

✉ Контакты: Андросова Александра Валерьевна, alexa.androsova.1711@mail.ru

Keywords: neuroendocrine tumors; systemic inflammatory factors; diabetes mellitus; metabolic syndrome

For Citation: Rashida V. Orlova, Aleksandra V. Androsova, Anastasya K. Ivanova, Natalya P. Belyak, Svetlana I. Kutukova, Anna A. Varankina. Factors influencing the course of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1132-1141. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1132-1141

Введение

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

Хроническое системное воспаление является предрасполагающим фактором для многих процессов, которые характерны для онкологического заболевания, таких как пролиферация, прогрессирование процесса и уклонение от иммунных механизмов защиты. Многие исследования своей целью уже ставили изучение факторы системного воспаления [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

В марте 2020 г. опубликовали результаты исследования, которые показали корреляцию стадии заболевания у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и уровня нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (НЛИ и ТЛИ) [10]. Обнаружено, что значения НЛИ выше у пациентов с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), чем у пациентов без метастазов в регионарных ЛУ ($p = 0,001$).

Мета-анализ ретроспективных исследований, который был выполнен китайскими коллегами во главе с Yu Zhou и был опубликован в мае 2018 г., свидетельствует о том, что повышенный НЛИ может быть фактором неблагоприятного прогноза для НЭО ЖКТ [11].

Данные японского ретроспективного исследования, в которое были включены 58 пациентов с местнораспространенными НЭО поджелудочной железы [4], демонстрируют, что высокий предоперационный уровень НЛИ ($\geq 2,4$) был в значительной степени связан с большим размером опухоли ($p = 0,0015$). Многофакторный анализ показал, что НЛИ $\geq 2,4$ и размер опухоли ≥ 2 см были независимыми предикторами послеоперационного рецидива (отношение рисков 6,012, $p = 0,0035$ и 6,760, $p = 0,0049$ соответственно).

В работе исследователей под руководством Tarik Salman, которая опубликована в 2016 г. [12], анализируется исследование, в которое включено 132 пациента с диагнозом НЭО ЖКТ.

НЛИ и ТЛИ увеличивались по мере увеличения степени распространенности НЭО ЖКТ. В данном исследовании выявлена сильная отрицательная корреляция между выживаемостью без прогрессирования и уровнями НЛИ и ТЛИ.

Группой авторов под руководством исследователя Norifumi Narimoto ретроспективно были собраны данные о пациентах с НЭО поджелудочной железы, перенесших резекцию поджелудочной железы в период с января 2008 г. по декабрь 2017 г. в шести центрах Японии [13]. Безрецидивная выживаемость пациентов с высоким НЛИ ($> 3,41$) 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 синхронной резекции печени, являются независимыми факторами риска рецидива после выполненного хирургического вмешательства.

Наши предварительные результаты, посвященные анализу воспалительных биомаркеров у пациентов с НЭО, также уже ранее были опубликованы группой авторов под руководством Р.В. Орловой [14].

В декабре 2021 г. итальянскими авторами был проведен вторичный (post hoc) анализ исследования CLARINET, где оценивалась прогностическая роль сахарного диабета в прогрессирующих нейроэндокринных опухолях ЖКТ [15]. Сахарный диабет, по результатам данного исследования, не был негативным прогностическим фактором.

Итальянскими авторами в марте 2021 г. были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась возможная связь метаболического синдрома и возникновения нейроэндокринных опухолей ЖКТ [16]. 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. В исследование были включены 109 пациентов с гистологически подтвержденными G1/G2 нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (53 мужчин (48,6 %), 56 женщин (51,4 %)); средний возраст пациентов составил $57,06 \pm 15,96$ года), а также включены 109 здоровых лиц, сопоставимых по

возрасту, полу и индексу массы тела. Пациенты с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта имели более высокое значение VAI ($p < 0,001$) и FLI ($p = 0,049$). Кроме того, более высокие значения VAI и FLI и более выраженный метаболический синдром достоверно коррелировали с худшими клиническими проявлениями нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Целью нашего исследования является определение факторов прогноза неблагоприятного течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:

1. Оценить влияние показателей периферической крови, факторов системного воспаления на выживаемость без прогрессирования у больных с НЭО ЖКТ.

2. Оценить влияние уровня Ki-67 на риск развития прогрессирования у больных с НЭО ЖКТ;

3. Оценить влияние наличия сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы на инициальном этапе и индекса массы тела в качестве прогностических факторов при НЭО ЖКТ.

4. Разработать шкалу прогнозирования риска прогрессирования у больных с НЭО ЖКТ.

Материалы и методы

Для определения прогностической роли рассматриваемых факторов на течение НЭО ЖКТ

нами было проведено проспективное исследование, в которое были включены 69 пациентов с НЭО ЖКТ, лечившийся и наблюдавшийся в период с 2015 по 2021 гг. в условиях СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Все пациенты получали лечение согласно стандартным протоколам с 2015 по 2021 гг.

Основные критерии включения пациентов в исследование:

1. Возможность и согласие подписать форму добровольного информированного согласия на участие 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.

3. Наличие сахарного диабета 1 типа.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Для оценки влияния факторов, характеризующих системное воспаление, нами на визите исходной оценки (после верификации НЭО ЖКТ,

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. General characteristics of patients included in the study

Признак	Абс., (%)
Общее количество больных	n = 69
Пол: мужчины женщины	24 (34,75 %) 45 (65,22 %)
Возраст, средний (годы)	54,97 лет [20–82]
Стадия опухолевого процесса I II III IV	22 (31,88 %) 6 (8,7 %) 11 (15,94 %) 30 (43,48 %)
Локализация первичного очага: желудок поджелудочная железа толстая кишка тонкая кишка БПО	11 (15,94 %) 21 (30,43 %) 15 (21,74 %) 15 (21,74 %) 7 (10,14 %)
Степень злокачественности G1 G2 G3	28 (40,58 %) 29 (42,03 %) 12 (17,39 %)
Ki-67, %: медиана [Q25–Q75], (мин.-макс.)	5,00 [2,00–14,50] (1,00–95,00)

до начала противоопухолевого лечения;) 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): $dNLR = \frac{\text{Абсолютное число нейтрофилов}}{\text{Абсолютное число лимфоцитов}}$ — абсолютное число лейкоцитов — абсолютное число лимфоцитов).

Методы статистического анализа

Для описания переменных, отражающих признаки, были использованы методы описательной статистики. На первом этапе статистического анализа произведена проверка количественных переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка.

С целью выявления прогностической ценности рассматриваемых факторов в отношении времени без прогрессирования проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом площади под кривой (AUC) и определением уровня чувствительности (доля истинно положительных случаев) и специфичности (доля истинно отрицательных случаев).

Анализ выживаемости проводился с использованием процедуры Каплана – Майера, сравнение показателей выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста Мантлеля – Кокса.

Все использованные статистические показатели рассчитывались с двусторонним 95 % доверительным интервалом (ДИ) и значением двустороннего «р». Полученные результаты расценивались как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA® (StatSoft, ver. 12.0), с помощью пакета статистических программ MedCalc® (ver. 19.0.7) и с помощью программы Microsoft® Excel (ver. 16.16.12).

Результаты

На первом этапе нашего исследования мы провели ROC-анализ с целью оценки влияния рассматриваемых факторов на риск развития прогрессирования у больных с НЭО ЖКТ, и определили их оптимальные пороговые значения (cut-off). 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.

Нам не удалось выявить различий времени без прогрессирования больных в зависимости от абсолютного числа лейкоцитов, абсолютного и относительного числа моноцитов, абсолютного и относительного числа эозинофилов, абсолютного числа тромбоцитов периферической крови на этапе исходной оценки.

Остальные анализируемые факторы оказали статистически значимое влияние на показатель времени без прогрессирования.

Пороговое значение уровня Ki-67 составило $> 5\%$. Медиана ВВП больных с исходным уровнем экспрессии Ki-67, превышающем 5 %, составила 15,0 мес. (95 % ДИ 10,0–38,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем Ki-67 равным или не достигающим значения 5 %, где она составила 84,0 мес. (95 % ДИ 36,00–96,00) — $p = 0,0004$; ОР 0,26: 95 % ДИ 0,13–0,55.

Оптимальное пороговое значение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) составило $3,05 \times 10^9/\text{л}$. Медиана ВВП больных с исходным уровнем нейтрофилов, превышающем 3,05, составила 25,0 мес. (95 % ДИ 12,0–96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем абсолютного числа нейтрофилов равным или не достигающим 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).

Оптимальным пороговым значением относительного числа нейтрофилов явилась величина 58,3 %. Медиана ВВП больных с исходным уровнем относительного числа нейтрофилов, превышающим значение 58,30 %, составила 25,0 мес. (95 % ДИ 12,0–96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем относительного числа нейтрофилов равным или не достигающим 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).

Следующим показателем периферической крови больных с НЭО ЖКТ, оказавшим значимое влияние на показатель времени без прогрес-

сирования, было абсолютное число лимфоцитов с пороговым значением, определенным как уровень $\leq 2,26 \times 10^9/\text{л}$. 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 мес. (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 %. Медиана времени без прогрессирования больных с исходным уровнем относительного числа лимфоцитов менее или равным значению 30 %, составила 25,0 мес. (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).

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.

Медиана времени до прогрессирования больных, НЛИ которых был более порогового значения 1,85, составила 25,0 мес. (95 % ДИ 12,0–96,0). Медиану времени без прогрессирования у пациентов с НЛИ, менее и равным 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. 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, превышающим значение 1,40, составила 20,0 мес. (95 % ДИ 10,0–96,0) ($p = 0,0055$; ОР 0,37: 95 % ДИ 0,17–0,74).

Величина ЛМИ имела тенденцию к оказанию значимого влияния на время без прогрессирования больных. Пороговое значение ЛМИ составило 2,90.

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

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска смерти у больных НЭО ЖКТ

Table 2. Results of multivariate Cox regression analysis to assess the risk of death in patients with GI NETs

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

Таблица 3. Многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2 типа

Table 3. Multivariate analysis of the effect on overall survival in the group of patients with GI NETs and type 2 diabetes

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.

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 табл. 2.

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 ВБП пациентов оказало нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение — НЛИ.

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).

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).

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).

Далее нами было оценено влияние некоторых факторов метаболического синдрома на течение высокодифференцированных НЭО ЖКТ.

Нами получены следующие результаты: повышенный уровень глюкозы, уровень глюкозы в крови, ИМТ, наличие карциноидного синдрома и стадия не оказывают статистически значимого

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

Были рассмотрены разные комбинации факторов, подбор факторов в модель осуществлялся по критерию хи-квадрат с учетом взаимной корреляции факторов. В табл. 5 представлен многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2 типа.

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, $p = 0,004$).

С целью определения алгоритма выбора тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, на основании полученных 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 НЭО ЖКТ, у которых были проанализированы все изучаемые прогностические маркеры.

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).

Таблица 4. Оценка влияния факторов неблагоприятного прогноза на продолжительность жизни и время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ (результаты ROC-анализа)

Table 4. Assessment of the influence of unfavorable prognosis factors on life expectancy and progression-free time in patients with GI NETs (ROC analysis results)

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

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.

Оценка влияния выявленных факторов неблагоприятного прогноза на продолжительность жизни и время без прогрессирования больных представлена в табл. 4.

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

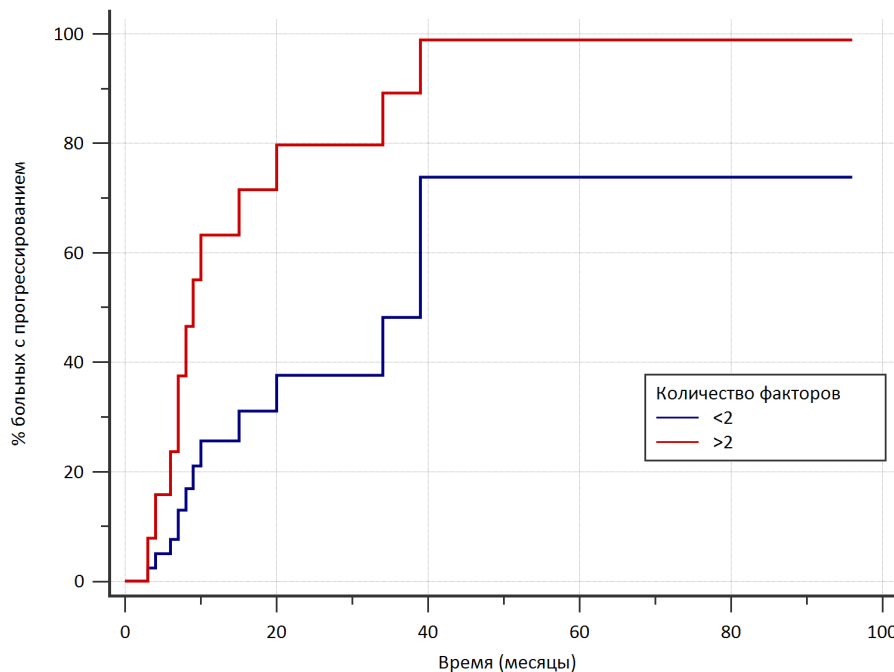
Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 3 и более факто-

ров 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 позволяет использовать данный тест как подтверждающий (конфирматорный).

Влияние количества неблагоприятных факторов на течение заболевания представлены на рисунке.

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.

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 (табл. 5).



Модель относительного риска прогрессирования заболевания у больных НЭО ЖКТ в зависимости от наличия неблагоприятных факторов прогноза течения заболевания и их количества
Relative risk model for disease progression in patients with GI NETs, depending on the number and presence of unfavorable prognostic factors for the course of the disease

Таблица 5. Валидированная шкала оценки факторов неблагоприятного прогноза НЭО ЖКТ
Table 5. A validated scale for assessing the factors of unfavorable prognosis GI NETs

№ 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	$\leq 30 \%$	
4	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	$> 1,85$	
Общее количество факторов (баллов)			

Обсуждение

Общепризнанные факторы неблагоприятного прогноза для НЭО ЖКТ в некоторых клинических ситуациях не отражают реальное течение заболевания. Именно этот парадокс в клиническом течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта требует дополнительного изучения.

В нашем исследовании изучались именно биомаркеры системного воспаления и некоторые факторы метаболического синдрома не случайно. Факторы системного воспаления тесно связаны с метаболическим синдромом. 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 цитокинов 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. [17].

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 определенными факторами диабет статистически значимо 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. Сопоставляя наши результаты с результатами полученными зарубежными коллегами [18, 19, 20, 21, 22, 23], стоит отметить, что предполагаемая связь с нарушениями уровня глюкозы относится в большинстве случаев к НЭО поджелудочной железы, тогда как в нашем исследовании при наличии СД 2 типа и 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.

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 ≤ 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.

Заключение

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 < 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).

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.

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 ≤ 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.

Учитывая результаты, которые получены при анализе маркеров воспаления, можно сделать вывод, что такой крайне доступный в рутинной

практике параметр как клинический анализ крови может стать дополнительным инструментом для оценки прогноза при НЭО ЖКТ. Хотя в многофакторном анализе изучение влияния сахарного диабета и повышенного уровня ИМТ в данной работе не показало влияния на течение НЭО ЖКТ, но были выявлены некоторые зависимости при комбинации показателей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Выписка из протокола заседания этического комитета при городском клиническом онкологическом диспансере 11/2023 от 05.12.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study. Extract from the minutes of the meeting of the Ethics Committee of the City Clinical Oncological Dispensary 11/2023 dated 05.12.2023.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

This study was performed without funding.

Участие авторов

Орлова Р.В., Андросова А.В. — идея публикации; Андросова А.В., Кутукова С.И., Иванова А.К., Варанкина А.А. — внесение информации в базу данных и проведение анализа;

Иванова А.К., Андросова А.В. — ведение пациентов; Орлова Р.В., Андросова А.В., Беляк Н.П. — написание текста статьи;

Орлова Р.В., Андросова А.В., Беляк Н.П., Кутукова С.И. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Orlova R.V., Androsova A.V. — proposed the idea for publication;

Androsova A.V., Kutukova S.I., Ivanova A.K., Varankina A.A. — entered the information into the database and performed the analysis;

Ivanova A.K., Androsova A.V. — managed the patients; Orlova R.V., Androsova A.V., Belyak N.P. — drafted the article;

Orlova R.V., Androsova A.V., Belyak N.P., Kutukova S.I. — edited the article.

All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen Z.Y., Raghav K., Lieu C.H., et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(6): 1088-97-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.61>.
- Gaitanidis A., Patel D., Nilubol N., et al. Markers of systemic inflammatory response are prognostic factors in patients with pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): a prospective analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25: 122-130.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6241-4>.
- Luo G., Liu C., Cheng H., et al. Neutrophil lymphocyte ratio predicts survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. 2017; 13(4): 2454-2458.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5716>.
- Arima K., Okabe H., Hashimoto D., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts metachronous liver metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22: 734-739.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1111-4>.
- Petrie H.T., Klassen L.W., Kay H.D. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immun*. 1985; 134(1): 230-234.74.
- Tong, Z., Liu, L., Zheng, Y., et al. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a nomogram-based study. *World J Surg Oncol*. 2017; 15(1): 108.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1169-5>.
- Zhou B., Deng J., Chen L., Zheng S. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor-related factors to predict lymph node metastasis in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 17506.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17885-y>.
- Zhou B., Zhan C., Wu J., et al. Prognostic significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in surgically resectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 5574-5588.-DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.907182>.
- Gooden M.J.M., de Bock G.H., Leffers N., et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJC*. 2011; 105(1): 93-103.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.189>.
- Dikmen K., Kerem M. Stage predictivity of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in pancreatic neuroendocrine tumors. *Turk J Surg*. 2020; 36(1): 1.-DOI: <https://doi.org/10.5578/turkjsurg.4375>.
- Zhou Y., Li D., Lin Y., et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotargets Ther*. 2018; 11: 2489-2496.-DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S152657>.
- Salman T., Kazaz S.N., Varol U., et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for patients with neuroendocrine tumors: an Izmir Oncology Group Study. *Chemotherapy*. 2016; 61(6): 281-286.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000445045>.
- Harimoto N., Hoshino K., Muranushi R., et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic neuroendocrine tumors with special reference to tumor-associated macrophages. *Pancreatol*. 2019; 19(6): 897-902.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.08.003>.
- Андросова А.В., Орлова Р.В., Иванова А.К., et al. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного

- тракта. *Фарматека*. 2022; 29(7): 83-88.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.83-88>. [Androsova A.V., Orlova R.V., Ivanova A.K., et al. The role of some factors of systemic inflammation in the course of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Pharmateka*. 2022; 29(7): 83-88.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.83-88>. (In Rus)].
15. Pusceddu S., Vernieri C., Di Maio M., et al. Impact of diabetes and metformin use on enteropancreatic neuroendocrine tumors: Post hoc analysis of the CLARINET study. *Cancers*. 2021; 14(1): 69.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14010069>.
 16. Barrea L., Muscogiuri, G., Modica, R., et al. Cardio-metabolic indices and metabolic syndrome as predictors of clinical severity of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 649496.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649496>.
 17. Серебренникова С.Н. Патопфизиология метаболического синдрома: учебное пособие. С.Н. Серебренникова, Е.В. Гузовская, И.Ж. Семинский. Иркутск: ИГМУ. 2017: 52. [Serebrennikova S.N. Pathophysiology of metabolic syndrome: study manual. S.N. Serebrennikova, E.V. Guzovskaya, I.Zh. Seminsky. Irkutsk: IGMU. 2017: 52. (In Rus)].
 18. Boccellino M. Anti-obesity effects of polyphenol intake: current status and future possibilities. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16): 5642.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165642>.
 19. Colao A., de Nigris F., Modica R., Napoli C. Clinical epigenetics of neuroendocrine tumors: the road ahead. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 604341.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.604341>.
 20. Vanacore D., Messina G., Lama S., et al. Effect of restriction vegan diet's on muscle mass, oxidative status, and myocytes differentiation: a pilot study. *J Cell Physiol*. 2018; 233(12): 9345-9353.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26427>.
 21. Giudice A., Montella M., Boccellino M., et al. Epigenetic changes induced by green tea catechins are associated with prostate cancer. *Curr Mol Med*. 2017; 17(6): 405-420.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1566524018666171219101937>.
 22. You J., Liu W.Y., Zhu G.Q., et al. Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015; 6(23): 19880-19890.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4166>.
 23. Tian S., Liu Y., Feng A., et al. 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. *BMJ Open*. 2019; 9(10): e032742.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032742>.

Поступила в редакцию / Received / 04.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>.
 Александра Валерьевна Андросова / Aleksandra V. Androsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>.
 Наталья Петровна Беляк / Natalya P. Belyak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>.
 Анастасия Константиновна Иванова / Anastasya K. Ivanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>.
 Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>.
 Анна Алексеевна Варанкина / Anna A. Varankina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>.

