

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ / REVIEW ARTICLE

УДК 616.381-006

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-15-21>**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**^{1,2}А.В. Андросова*, ^{1,2}Р.В. Орлова, ^{1,2}Н.П. Беляк, ¹А.К. Иванова, ^{2,3}С.И. Кутукова¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

Висцеральное ожирение и метаболический синдром являются основными факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Данные, анализирующие наличие связи метаболического синдрома с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными новообразованиями, крайне ограничены (наибольший вклад в исследование данного вопроса внесли итальянские ученые). Особенного внимания заслуживает изучение взаимосвязи спорадических нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ) и метаболического синдрома.

Целью данной статьи является анализ основных работ, которые посвящены оценке метаболического синдрома и связанных с ним факторов при НЭО ЖКТ. Решение задач по клинической оценке наличия метаболического синдрома при НЭО ЖКТ потенциально может иметь большое значение как в прогностических целях, так и для разработки профилактических мероприятий.

Помимо обзора основных исследований, посвященных изучению метаболического синдрома при НЭО ЖКТ, в данной статье приведены результаты собственного исследования авторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, индекс висцерального ожирения, индекс жировой дистрофии печени, метаболический синдром

* Для корреспонденции: Андросова Александра Валерьевна, e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru.

Для цитирования: Андросова А.В., Орлова Р.В., Беляк Н.П., Иванова А.К., Кутуков С.И. Метаболический синдром при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 1. С. 15–21, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-15-21>.

© А.В. Андросова, Р.В. Орлова, Н.П. Беляк, А.К. Иванова, С.И. Кутукова, 2024 г.

METABOLIC SYNDROME IN NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT^{1,2}Aleksandra V. Androsova*, ^{1,2}Rashida V. Orlova, ^{1,2}Natalia P. Belyak, ¹Anastasia K. Ivanova, ^{2,3}Svetlana I. Kutukova¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia**Annotation**

Visceral obesity and metabolic syndrome are major risk factors for type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. Data analyzing the relationship between metabolic syndrome and gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms are extremely limited (Italian scientists made the greatest contribution to the study of this issue).

The study of the relationship between sporadic neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (GEP NET) and metabolic syndrome deserves special attention.

The purpose of this article is to analyze the main works that are devoted to the assessment of metabolic syndrome and associated factors in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract.

Solving the problems of clinical assessment of the presence of metabolic syndrome in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract can potentially be important both for prognostic purposes and for the development of preventive measures.

In addition to reviewing the main studies devoted to the study of metabolic syndrome in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, in this article we present the results of our own research.

KEYWORDS: neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, visceral obesity index, fatty liver index, metabolic syndrome

* **For correspondence:** *Androsova Aleksandra Valeryevna, e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru.*

For citation: Androsova A.V., Orlova R.V., Belyak N.P., Ivanova A.K., Kutukova S.I. Metabolic syndrome in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 15–21, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-15-21>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным исследованиям, прогрессирующее развитие ожирения и формирование метаболических осложнений являются результатом хронического воспаления жировой ткани и ее дисфункции как эндокринного и иммунологически активного органа. При ожирении, как при любом хроническом воспалительном процессе, на ранних этапах происходит инфильтрация жировой ткани макрофагами, которые преимущественно локализируются вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов, способствуют гипертрофии адипоцитов, повышению синтеза цитокинами жировыми клетками и усилению воспалительного ответа. При воспалении в жировой ткани замедляется кровоток, увеличивается проницаемость капилляров, выявляется дисфункция эндотелия, сопровождающаяся вазодилатацией. Данные нарушения приводят к формированию гипоксии жировой ткани. В жировой ткани развивается фиброз, характеризующийся накоплением клеток соединительной ткани и экстрацеллюлярного матрикса, компоненты которого продуцируются адипоцитами под влиянием активированных макрофагов и локализируются в виде аморфной зоны вокруг жировых клеток [1].

Ассоциация факторов окружающей среды, включая ожирение, главным образом висцеральное, и метаболический синдром, считается фактором риска развития различных видов рака. Однако количество данных об их возможной роли в качестве факторов риска в патогенезе нейроэндокринных неоплазий все еще ограничено. Связь между ожирением и раком ассоциирована с возможными эпигенетическими модуляторами [2, 3], и это может повлиять на новые терапевтические подходы.

Данные, анализирующие ассоциацию ожирения и метаболического синдрома с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями, крайне ограничены.

В немногих исследованиях рассматривалась предполагаемая связь между повышением уровня глюкозы крови с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Важно отметить, что большинство подобных исследований относятся к нейроэндокринным опухолям поджелудочной железы.

Диабет является отличительной чертой некоторых нейроэндокринных опухолей, таких как глюкагономы, вазоактивные опухоли, опухолей секретирующие кишечные полипептиды (випомы), и соматостатиномы. Также стоит отметить, что диабет встречается при 70% нефункционирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [4].

В данной статье приведен обзор наиболее крупных исследований, которые посвящены изучению метаболического синдрома при НЭО ЖКТ.

ОБЗОР РАБОТ, ПОСВЯЩЕННЫХ ИЗУЧЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Группой португальских ученых в 2018 г. были опубликованы результаты собственного исследования, которое посвящено поиску взаимосвязи между высокодифференцированными НЭО ЖКТ и метаболическим синдромом [5]. В 75% случаев это были опухоли желудочно-кишечного тракта, у остальных пациентов опухоль была локализована в поджелудочной железе. По степени дифференцировки — G1 в 66,7% и в G2 27,1% случаев. По распространенности заболевания имелось следующее распределение: с локализованными формами заболевания — 31,3% пациентов, с регионар-

ным распространением — 16,7%, и отдаленное метастазирование регистрировалось у 43,8%. 45,8% пациентов имели карциноидный синдром. В данном исследовании пациенты с НЭО ЖКТ (n=96) были сопоставлены по возрасту, полу и району проживания с контрольной группой (n=96), полученными из общей популяции в исследовании «случай-контроль». Метаболический синдром был определен в соответствии с критериями Joint Interim Statement. У пациентов была выявлена связь нейроэндокринной опухоли с критериями метаболического синдрома, а также с окружностью талии, триглицеридами натощак и глюкозой плазмы крови натощак ($p=0,003$, $p=0,002$, $p=0,011$ и $p<0,001$ соответственно). Вероятность корреляции факторов с изучаемым заболеванием была выше в случаях, когда количество отдельных компонентов метаболического синдрома было более четырех. Данные исследования свидетельствуют, что метаболический синдром и некоторые отдельные его компоненты, включая висцеральное ожирение, дислипидемию и повышение уровня глюкозы натощак, связаны с высокодифференцированными НЭО ЖКТ. Исследователи пришли к выводу, что полученные результаты дают новое понимание механизмов, приводящих к нейроэндокринным опухолям.

В марте 2021 г. L. Varrea и соавт. были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась возможная связь метаболического синдрома и возникновения НЭО ЖКТ [6]. Авторы работы исходили из того, что ожирение, главным образом висцеральное ожирение, и метаболический синдром являются основными факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Индекс жировой дистрофии печени (FLI) является неинвазивным инструментом для выявления лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Индекс висцерального ожирения (VAI) был предложен в качестве гендерно-специфического показателя жировой дисфункции. Оба индекса были предложены в качестве ранних предикторов метаболического синдрома. Целью данного исследования было изучение ассоциации FLI и VAI как ранних предикторов метаболического синдрома с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями. В исследование были включены 109 пациентов с гистологически подтвержденной G1/G2 НЭО ЖКТ (53 мужчин (48,6%), 56

женщин (51,4%); средний возраст пациентов $57,06\pm 15,96$ года), а также 109 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Средний размер опухоли составил $24,58\pm 22,71$ мм. Первичные нейроэндокринные опухоли располагались в поджелудочной железе (n=54, 49/5%), желудке (n=17/15,6%), кишечнике (n=30/27,6%), локализация была неизвестна у 8 (7,3%) пациентов. У большинства пациентов опухоль была нефункционирующей (n=97/89,0%). Не у всех опухоль была спорадической, так, 22 пациента (20,2%) имели синдром MEN1. По степени дифференцировки: G1 было у 65 пациента (59,6%), G2 — у 44 пациентов (40,4%); среднее значение индекса Ki67 составило $3,88\pm 4,08\%$. На момент постановки диагноза у 27 больных (24,8%) были метастазы (IV стадия), большинство из них локализовались в печени. На момент включения в исследование у большинства пациентов (51/46,8%) зафиксирована стабилизация заболевания, у 37 пациентов (33,9%) заболевание было радикально пролеченным, а у 21 (19,3%) наблюдалось прогрессирование заболевания согласно критериям RECIST1.1. Пациенты с НЭО ЖКТ имели более высокое значение VAI ($p<0,001$) и FLI ($p=0,049$). Значения VAI и FLI и наличие метаболического синдрома были выше у пациентов G2, чем у пациентов G1 ($p<0,001$). Кроме того, более высокие значения VAI и FLI и более выраженный метаболический синдром достоверно коррелировали с худшими клиническими проявлениями нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Также были представлены значения отсечения для FLI и метаболического синдрома для прогнозирования высокой градации нейроэндокринных опухолей и наличия метастазирования.

Достаточно интересным представляется еще одно исследование той же группы ученых из Италии, которое было опубликовано в июле 2021 года. В работе определяли различия в метаболическом синдроме и хронотипе между 109 с НЭО ЖКТ и 109 здоровыми добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту и ИМТ, а также его корреляцию с агрессивностью опухоли [7]. Хронотип определяется как признак, определяющий циркадное предпочтение субъекта в поведенческих и биологических ритмах относительно внешнего цикла свет-темнота. Хотя индивидуальные различия в хронотипе были связаны с повышенным риском развития некоторых видов

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

Еще одна работа итальянских коллег, которая посвящена обсуждаемой теме, опубликована в декабре 2021 г. В работе проведен пост Hoc анализ исследования CLARINET, где оценивалась прогностическая роль сахарного диабета в прогрессирующих нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта [8]. Сахарный диабет по результатам данного исследования не был негативным прогностическим фактором. Изучался потенциальный противоопухолевый эффект метформина. Однако при проведении исследования эффект наблюдался у пациентов, получавших плацебо.

Исследование, направленное на изучение факторов риска НЭО ЖКТ, было опубликовано группой итальянских авторов в январе 2022 г. (проанализирован опыт трех реферальных центров) [9]. В работе проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», включающее 148 пациентов со спорадическими НЭО ЖКТ и 210 человек из контрольной группы того же возраста и пола. Исследователями были собраны данные о клинических особенностях, семейном анамнезе рака и других потенциальных факторах риска. Независимыми факторами риска НЭО ЖКТ были: семейный анамнез рака нейроэндокринного ЖКТ (ОШ 2,16, 95% ДИ 1,31–3,55, $p=0,003$), сахарный диабет 2-го типа

(ОШ 2,5, 95% ДИ 1,39–4,51), $p=0,002$) и ожирение (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,18–2,99, $p=0,007$). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа прием метформина являлся протективным фактором (ОШ 0,28, 95% ДИ 0,08–0,93, $p=0,049$). Сахарный диабет 2-го типа также ассоциировался с более распространенным (ОШ 2,39, 95% ДИ 1,05–5,46, $p=0,035$) и прогрессирующим течением заболевания (ОШ 2,47, 95% ДИ 1,08–5,34, $p=0,03$). При стратификации случаев по первичной локализации независимыми факторами риска НЭО поджелудочной железы были сахарный диабет 2-го типа (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,28–5,15, $p=0,008$) и ожирение (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,11–3,52, $p=0,020$), в то время как для НЭО ЖКТ семейный анамнез нейроэндокринного рака (ОШ 2,46, 95% ДИ 1,38–4,38, $p=0,003$) и ожирения (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,08–3,33, $p=0,026$).

Мы также задались целью определить влияние метаболического синдрома на течение НЭО ЖКТ. Для определения прогностической роли факторов метаболического синдрома на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, нами было проведено проспективное исследование, в которое было включено 34 пациента с НЭО ЖКТ с наличием сахарного диабета 2-го типа, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2015 по 2021 г. В качестве группы контроля 30 пациентов без сахарного диабета. Все пациенты получали лечение согласно стандартным протоколам с 2015 по 2021 г.

У большинства пациентов — 13 (38,24%) при первичном обращении была диагностирована IV стадия заболевания, у 11 (32,35%) — II стадия. Стадия I отмечалась в 5 (14,71%) случаях. Также у 5 (14,71%) пациентов была диагностирована III стадия заболевания. У большинства больных — 12 (35,29%) первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе, у 10 (29,41%) человек — в желудке, у 9 (26,47%) — в тонкой кишке. Опухоли, локализованные в толстой кишке, встречались в 1 (2,94%) случае. У 2 (5,88%) пациентов — без первичного очага.

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

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

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

Для оценки влияния на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования

Нами получены следующие результаты: повышенный уровень глюкозы, уровень глюкозы в крови, ИМТ, наличие карциноидного синдрома, стадия не оказывают статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования как в группе с сахарным диабетом 2-го типа, так и в группе пациентов без сахарного диабета 2-го типа ($p>0,05$). В группе пациентов без сахарного диабета 2-го типа на выживаемость без прогрессирования не оказывают статистически значимого влияния избыточная масса тела или ожирение ($p>0,05$). В группе с сахарным диабетом наличие избыточной массы тела повышает риск прогрессирования в 4,63 раза (95% ДИ 1,54–13,87, $p<0,01$) по сравнению с нормальной массой.

Были рассмотрены разные комбинации факторов, подбор факторов в модель осуществлялся по критерию χ^2 с учетом взаимной корреляции факторов.



Рисунок. Распределение по локализациям в группах
Figure. Distribution by localization in groups

Таблица

Многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2-го типа

Table

Multifactorial analysis of the effect on overall survival in the group of patients with gastrointestinal NET with 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 (8,96–41 370,8)	0,003

Примечание: С – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.

Note: C – the level of the attribute is taken as the basic level when estimating Cox regression.

до начала лечения пациентов с НЭО ЖКТ были исследованы следующие показатели: наличие/отсутствие сахарного диабета 2-го типа; уровень глюкозы крови до начала лечения; индекс массы тела пациента; наличие карциноидного синдрома.

В таблице представлен многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2-го типа.

Модель включает два фактора – уровень глюкозы и локализацию опухоли. При наличии сахарного диабета 2-го 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 сахарного диабета 2-го типа и фиксированном уровне глюкозы в крови локализация опухоли без первично выявленного очага повышает риск смерти в 608,7 раза по сравнению с локализацией в желудке (95% ДИ 8,96 и 41 370,8, $p < 0,01$). Полученная модель статистически значима ($\chi^2 = 19,38$, $p = 0,004$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в данном обзоре результаты, безусловно, требуют подтверждения в более масштабных клинических исследованиях. Такие работы помогут удовлетворить клинические потребности и обеспечат прорыв в понимании предполагаемых механизмов, приводящих к прогрессированию нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Наконец, результат клинической оценки метаболических показателей у пациентов с НЭО ЖКТ может иметь решающее значение для разработки целенаправленных профилак-

тических и лечебных мероприятий по поводу коррекции сопутствующих заболеваний.

Связь метаболического синдрома с возникновением НЭО ЖКТ, а также дальнейшее его течение представляется крайне перспективным предметом для изучения. Имеется большое количество «слепых» зон в данном вопросе. Требуется обязательного дальнейшего изучения прогностическая значимость недостаточно компенсированного сахарного диабета, ожирения (как наследственного, так и приобретенного).

Открытым вопросом остается выяснение влияния ИМТ у пациентов с НЭО ЖКТ при инициальной постановке диагноза и дальнейшим течением заболевания.

Дальнейшие исследования в данном направлении крайне перспективны, так как в случае подтверждения подобные результаты исследования могут оказать значительное влияние на стратегии профилактики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Серебrenникова С.Н., Гузовская Е.В., Семинский И.Ж. Патофизиология метаболического синдрома: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2017. 52 с. [Serebrennikova S.N., Guzovskaya E.V., Seminsky I.Zh. Pathophysiology of metabolic syndrome: textbook. Irkutsk: Publishing house IGMU, 2017. 52 p. (In Russ.)].
2. Giudice A., Montella M., Boccellino M., Crispo A., D'Arena G., Bimonte S. et al. Epigenetic Changes Induced by Green Tea Catechins are Associated with Prostate Cancer // *Curr. Mol. Med.* 2017. Vol. 17, No. 6. P. 405–420. doi: 10.2174/1566524018666171219101937.
3. Colao A., de Nigris F., Modica R., Napoli C. Clinical Epigenetics of Neuroendocrine Tumors: The Road Ahead // *Front Endocrinol.* 2020. Vol. 11. P. 604341–604353. doi: 10.3389/fendo.2020.604341.
4. Vinik A.I., Gonzales M.R.C. New and emerging syndromes due to neuroendocrine tumors // *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2011. Vol. 40, No. 1. P. 19–63. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.010.
5. Santos A.P., Santos A.C., Castro C. et al. Visceral obesity and metabolic syndrome are associated with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Cancers.* 2018. Vol. 10, No. 9. P. 293. doi: 10.3390/cancers10090293.
6. Barrea L., Muscogiuri G., Modica R. et al. Cardio-metabolic indices and metabolic syndrome as predictors of clinical severity of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Frontiers in Endocrinology.* 2021. Vol. 12. P. 649496. doi: 10.3389/fendo.2021.649496.
7. Barrea L., Muscogiuri G., Pugliese G. et al. Chronotype: what role in the context of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? // *Journal of Translational Medicine.* 2021. Vol. 19, No. 1. P. 324. doi: 10.1186/s12967-021-03010-1.
8. 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. Vol. 14, No. 1. P. 69. doi: 10.3390/cancers14010069.
9. Feola T., Puliani G., Sesti F. et al. Risk factors for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a three-centric case-control study // *Journal of Endocrinological Investigation.* 2022. Vol. 45, No. 4. P. 849–857. doi: 10.1007/s40618-021-01715-0.

Сведения об авторах:

Андросова Александра Валерьевна — аспирант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; врач-онколог отделения противоопухо-

левой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru; ORCID 0000-0001-7111-1507;

Орлова Рашида Вахидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480-2098; Author ID 401170; ORCID 0000-0003-4447-9458;

Беляк Наталья Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: drnpb@mail.ru; ORCID 0000-0003-0402-6067; SPIN 2937-4858; Author ID 778562;

Иванова Анастасия Константиновна — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru; ORCID 0000-0003-0211-9809;

Кутукова Светлана Игоревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, доцент кафедры онкологии ФПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com; ORCID 0000-0003-2221-4088; SPIN 6735-6556; Author ID 698363.

Information about the authors:

Androsova Aleksandra Valeryevna — post-graduate student, Saint Petersburg State University; medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10, City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg; ORCID 0000-0001-7111-1507;

Orlova Rashida Vakhidovna — DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology, Saint Petersburg State University; chief specialist in clinical oncology, City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480-2098; Author ID 401170; ORCID 0000-0003-4447-9458;

Belyak Natalia Petrovna — PhD Med, associate professor at Dept of Oncology, Saint Petersburg State University; head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10, City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg; e-mail: drnpb@mail.ru; ORCID 0000-0003-0402-6067; SPIN 2937-4858; Author ID 778562;

Ivanova Anastasia Konstantinovna — Cand. of Sci. (Med.), medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 11, City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg; e-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru; ORCID 0000-0003-0211-9809;

Kutukova Svetlana Igorevna — DM Sci (habil.), professor at Dept of Maxillofacial Surgery, associate professor at Dept of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10, City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg; e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com; ORCID 0000-0003-2221-4088; SPIN 6735-6556. Author ID 698363.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 16.04.2024 г.