

Обзор литературы / Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.20182100-110

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные аспекты лечения

Коханенко Н.Ю., Моргошия Т.Ш. *

Кафедра факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен современным проблемам классификации, диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Согласно современным воззрениям все нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, имеющие клинические проявления и (или) выявляемые при помощи лучевых методов диагностики (>5 мм), являются злокачественными по своей биологии. Показано, что значительная часть нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются нефункционирующими. Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы является крайне сложной задачей. В настоящее время единственным радикальным и адекватным методом лечения при функционирующих опухолях поджелудочной железы является хирургический. Подчеркивается актуальность оптимизации лечебно-диагностического алгоритма для улучшения результатов лечения больных этой категории.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринная опухоль, желудочно-кишечный тракт, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, хирургическое лечение, лекарственные методы.

Ссылка для цитирования: Коханенко Н.Ю., Моргошия Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные аспекты лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 100–110. DOI: 10.16931/1995-5464.20182100-110.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Neuroendocrine tumors of the pancreas: etio-pathogenesis, diagnosis, current treatment

Kokhanenko N. Yu., Morgoshiya T. Sh. *

Rusanov Chair of Faculty-Based Surgery, St. Petersburg State Pediatric Medical University of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 2, Litovskaya str., St. Petersburg; 194100, Russian Federation

Review is devoted to current problems of classification, diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. According to modern views, all pancreatic neuroendocrine tumors over 5 mm or those followed by clinical manifestations are biologically malignant. It is shown that certain proportion of pancreatic neuroendocrine tumors are non-functioning. Diagnosis of neuroendocrine tumors is highly difficult issue. Currently, surgery is only radical and adequate approach for functioning pancreatic tumors. Need to optimize diagnostic and surgical algorithm for improvement of outcomes in these patients is emphasized.

Keywords: pancreas, neuroendocrine tumor, gastrointestinal tract, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, surgical treatment, medication.

For citation: Kokhanenko N. Yu., Morgoshiya T. Sh. Neuroendocrine tumors of the pancreas: etio-pathogenesis, diagnosis, current treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (2): 100–110. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20182100-110.

There is no conflict of interests.

● Введение

В настоящее время диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей (НЭО) являются одними из наиболее сложных и актуальных проблем в современной онкологии и эндокринологии. Возрастающий интерес к НЭО связан с тем,

что за последние 30–35 лет заболеваемость в мире значительно возросла. I.M. Modlin и соавт. [1] показали увеличение заболеваемости НЭО за 30 лет более чем в 5 раз (с 1,09 на 100 тыс. населения в 1973 г. до 5,25 на 100 тыс. в 2004 г.), что, вероятно, связано с улучшением диагности-

ческих возможностей вследствие применения иммуногистохимических (ИГХ) исследований и совершенствованием изобразительных методов.

Панкреатические НЭО представляют собой гетерогенную группу эпителиальных злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы (ПЖ) [2, 3]. На их долю приходится примерно 2–5% от общего числа опухолей ПЖ, а частота составляет менее 1 на 100 тыс. населения в год [4]. Опухоли не демонстрируют зависимости частоты от пола пациентов и могут быть выявлены в различном возрасте, пик заболеваемости приходится на 30–60 лет. Следует отметить, что НЭО ПЖ имеют выраженную нейроэндокринную дифференцировку, которая проявляется особенностями морфологической структуры и иммуногистохимической экспрессией синаптофизина, а также в большинстве наблюдений хромогранина А. Эта группа опухолей включает злокачественные высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН), которые называют панкреатическими нейроэндокринными опухолями, и низкодифференцированные НЭН, которые объединяет термин “панкреатический нейроэндокринный рак” (карцинома, НЭР ПЖ). НЭО ПЖ являются в основном медленно растущими новообразованиями с показателями общей пяти-, десяти- и двадцатилетней выживаемости 33, 17 и 10% соответственно [4]. Подчеркнем, что хирургическое вмешательство на ПЖ при НЭО значительно улучшает эти показатели. Напротив, при агрессивном и быстро растущем НЭР ПЖ продолжительность жизни пациентов редко превышает один год [4, 5].

Значительная часть НЭО ПЖ являются нефункционирующими, т.е. не секреторными, т.е. не секретирующими в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды, и вследствие этого не сопровождаются характерными клиническими проявлениями. Опухоли, ассоциированные с клиническими синдромами, вызванными аномальной продукцией гормонов, рассматривают как функционирующие НЭО ПЖ. К ним относят инсулиному, гастриному, глюкагоному, ВИПома и другие, более редкие новообразования. В ряде наблюдений нефункционирующие опухоли обнаруживают случайно [6, 7]. Нефункционирующие НЭО ПЖ не ассоциированы с клиническими синдромами гормональной гиперпродукции, но при этом могут секретировать пептидные гормоны или биогенные амины в количестве, недостаточном для того, чтобы вызвать соответствующие симптомы и паранеопластические синдромы. Образования менее 5 мм обычно являются нефункционирующими и обозначаются как нейроэндокринные микроаденомы.

По последним данным, нефункционирующие НЭО ПЖ составляют более 60% от числа всех нейроэндокринных новообразований ПЖ [4].

История изучения НЭО продолжается более 110 лет. В 1907 г. S. Oberndorfer впервые предложил термин “карциноид” для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением. Эндокринная природа этих опухолей была доказана Мерлингом в 1938 г. В 1969 г. A. Pearse предложил использовать аббревиатуру APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) для клеток, способных продуцировать нейронспецифические полипептидные гормоны и биогенные амины.

● Классификация

Считают, что определение биологического потенциала злокачественности НЭО является наиболее сложной диагностической проблемой. В соответствии с современными представлениями, отраженными в классификациях WHO, ENETS, AJCC [8, 9], определение степени злокачественности этих опухолей (G1, G2, G3) основывают на оценке морфологии и определении пролиферирующей фракции (уровня митотической активности и индекса Ki-67) [10]. В настоящее время опубликована четвертая редакция классификации ВОЗ (2017) эндокринных опухолей, в которую включена новая информация в отношении основных категорий нейроэндокринных новообразований ПЖ, системы градации, а также определения стадии этих опухолей [11]. Система TNM НЭО ПЖ, представленная в классификации ВОЗ (2017), соответствует 8-й редакции руководства по определению стадии злокачественных опухолей AJCC/UICC и согласуется с классификацией TNM, разработанной ENETS [12, 13]. Добавим, что классификация TNM НЭР ПЖ соответствует критериям для определения стадии протоковой аденокарциномы ПЖ [14]. Приводим эти классификации.

Международная классификация НЭО ПЖ по ВОЗ [15]

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома
 Нейроэндокринная опухоль (NET)
 NET G1
 NET G2
 Нефункционирующая NET G1, G2
 Нейроэндокринная карцинома (NEC)
 Крупноклеточная NEC
 Мелкоклеточная NEC
 Серотонинпродуцирующая NET (карциноид)
 Гастринома
 Глюкагонома
 Инсулинома
 Соматостатинома
 ВИПома

В эту классификацию дополнительно введена степень злокачественности панкреатических опухолей (G1-3), основанная на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности (Ki-67) опухоли. Соответственно были выделены высокодифференцированные НЭО низкой степени злокачественности (NET G1 и G2) [16] и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточные и крупноклеточные) высокой степени злокачественности (NEC G3) [17]. Следует подчеркнуть, что карциноидные опухоли выделены в группу как серотонинпродуцирующие НЭО [18, 19]. В настоящее время термин “карциноид” используют для образований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) только как синоним высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1, вне зависимости от продукции серотонина [20, 21].

Классификация ВОЗ (2017) и градация ПанНЭН ПЖ [11]

Grade	Индекс Ki-67, %	Митотический индекс
Высокодифференцированные ПанНЭН: панкреатические НЭО		
1. НЭО ПЖ G1	менее 3	менее 2
2. НЭО ПЖ G2	3–20	от 2 до 20
3. НЭО ПЖ G3	более 20	более 20
Низкодифференцированные ПанНЭН: панкреатический НЭР		
НЭР ПЖ G3	более 20	более 20
Мелкоклеточный тип	—	—
Крупноклеточный тип	—	—
Смешанные нейроэндокринные и ненейроэндокринные опухоли		

Примечание. Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке более 500 клеток в областях наиболее высокого скопления ядер. Митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (0,2 мм²) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2 мм²). Grade определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

Классификация НЭО ПЖ по системе TNM [12]

Tx — опухоль не может быть оценена
T0 — нет признаков первичной опухоли
T1 — опухоль ограничена железой и менее 2 см
T2 — опухоль ограничена железой и размером 2–4 см
T3 — опухоль ограничена железой и более 4 см или прорастает в двенадцатиперстную кишку или желчные протоки
T4 — опухоль распространяется на другие органы или магистральные сосуды
Nx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0 — нет метастазов в лимфоузлы
N1 — метастазы в регионарных лимфоузлах
M0 — нет отдаленных метастазов
M1 — отдаленные метастазы

Классификация НЭО ПЖ по стадиям (G. Rindi и соавт., 2006) [12]

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Любое T	Любое N	M1

Согласно современным воззрениям все НЭО ПЖ, имеющие клинические проявления (в виде синдромов, обусловленных продукцией специфических гормонов; повышения уровня гормонов в крови без клинических проявлений; в виде признаков объемного образования в различных отделах ПЖ) и (или) выявляемые при помощи лучевых методов исследования (>5 мм), являются злокачественными по своей биологии, поскольку имеют высокий потенциал к метастазированию. Уместно подчеркнуть, что клиническое течение, проявления НЭО ПЖ могут быть более или менее злокачественными в зависимости от продукции биологически активных веществ (гормонов и пептидов) и развития соответствующих синдромов. Более того, отметим, что высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированные НЭР, согласно современным данным, имеют различный механизм развития и поэтому НЭО в процессе прогрессии не могут дедифференцироваться до карцином. Принято считать, что доброкачественными являются только те нейроэндокринные микрокарциномы — гормонально неактивные опухоли размером <5 мм, которые, как правило, выявляют случайно при аутопсии [7], т.е. в клинической практике врачи с ними не сталкиваются. НЭО ПЖ также могут быть гормонально активными и нефункционирующими.

● Этиология и патогенез

Этиология и патогенез злокачественных НЭО, как и других карцином, связаны с накоплением соматических мутаций в онкогенах и антионкогенах. Многие характерные для карцином нарушения, в частности, делеции участков хромосом (потери гетерозиготности), метилирование регуляторных областей генома, аномалии экспрессии генов, обнаруживаются и в новообразованиях нейроэндокринного происхождения, однако следует отметить, что в последнем случае подавляющая часть известных на сегодняшний день геномных дефектов не проявляет какой-либо специфичности [6]. В настоящее время наиболее заметными являются успехи в области идентификации генетических детерминант множественной эндокринной неоплазии (МЭН) наследственного характера. Примечательно, что гены, зародышевые мутации в которых были выявлены при изучении семейного рака, играют ключевую роль и в патогенезе спо-

радикальных опухолей, при этом мутация носит не наследственный, а спорадический характер. Следует подчеркнуть, что носительство герминальной мутации (мутации в половых клетках) является единственным известным фактором, увеличивающим риск НЭН. Внешние факторы, такие как алкоголь, курение, производственные вредности, не влияют на развитие этих новообразований.

В 10–20% наблюдений высокодифференцированные НЭО ПЖ могут быть ассоциированы с генетически детерминированными наследственными синдромами, такими как МЭН 1-го типа, синдром фон Хиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, глюкагон-клеточная дисплазия и неоплазия [4]. НЭО могут возникать спорадически или как проявление наследственного синдрома МЭН. Наибольшую известность получили мутации гена МЭН-1, лежащие в основе синдрома МЭН 1-го типа. Синдром является наследственным аутосомно-доминантным заболеванием с высокой степенью пенетрантности и характеризуется развитием аденом щитовидной железы, НЭО гастропанкреатодуоденальной зоны, а также опухолей гипофиза [22]. Например, при обнаружении мутации индивидуальный риск поражения паращитовидных желез составляет порядка 90%, т.е. пенетрантность мутантного гена исключительно высока [6]. Отметим, что такие новообразования, как гастринома, инсулинома, пролактинома, наблюдаются менее чем у половины носителей дефектов гена МЭН-1 [3]. Ген МЭН-1 кодирует белок, участвующий в регуляции целостности клеточного генома. Кроме этого, он осуществляет координацию транскрипции ряда генов. Следует еще раз отметить, что мутации в гене МЭН-1 выявляются не только при семейных неоплазиях, но и в качестве соматического события в спорадических НЭО. Важно подчеркнуть, что идентификация носителей МЭН-1 необходима исключительно для организации мер по ранней диагностике опухолей; профилактические хирургические вмешательства при синдроме МЭН 1-го типа не проводят [6].

Согласно последним данным для НЭО ПЖ характерны специфичные генетические нарушения, такие как мутации генов *MEN1*, *DAXX* и *ATRX*, а также генов сигнального пути *mTORTSC2*, *P TEN* и *PIK3CA*. Также добавим, что генетические нарушения в НЭР ПЖ значительно отличаются от тех, которые наблюдают в НЭО ПЖ, и представлены в основном мутациями генов, вовлеченных в клеточный цикл, таких как *TP53*, *RB1* и *CDKN2A* (p16) [4].

Причиной синдрома МЭН 2-го типа, как правило, является активация гена *RET*. Необходимо обратить внимание на необычность подобной ситуации. Известно, что в основе патогенеза

наследственных опухолевых синдромов лежит не стимуляция функции онкогена, как в данной ситуации, а инактивирующее действие, мишенью которого является ген-супрессор. Наиболее характерная черта синдрома МЭН-2 – высокая частота медулярных карцином щитовидной железы. Помимо гена *RET* синдром МЭН-2 может инициироваться мутациями в генах *VHL*, *SDHD* и *SDHB* [6].

● Клиническая картина и диагностика

Необходимо последовательно решить три задачи: установить синдромный диагноз (при функционирующей опухоли), провести топическую диагностику, определить лечебную тактику. Как правило, немалые трудности возникают при диагностике синдрома МЭН, частью которого является НЭО ПЖ [22]. Возможности большинства современных методов дооперационной топической диагностики превышают 50–60%, а различные сочетания их комбинированного применения позволяют локализовать до 80–95% НЭО и их отдаленных метастазов [23]. В настоящее время рекомендуют следующий алгоритм диагностики НЭО [24]. Первый этап – изучение анамнеза, физическое исследование, предположение о вероятности заболевания на основании клинических данных. Второй этап – лабораторная диагностика: исследование гормонального профиля – биохимическое исследование крови для определения уровня хромогранина А, серотонина, нейронспецифической энолазы, кальцитонина, а также специфических маркеров различных типов НЭО (сывороточный кальций, паратгормон, панкреатический полипептид, пролактин у женщин, гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин и др.) и эктопических гормонов (АКТГ, соматостатин, нейротензин и др.). Также выполняют исследование суточной мочи для определения экскреции метаболита серотонина – 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Третий этап – инструментальная диагностика. Для поиска используют УЗИ [25], КТ [21] и МРТ [26, 27], радиоизотопные методы исследования. В сложных ситуациях рекомендуют использовать селективную ангиографию надпочечников и ПЭТ. Также применяют ЭГДС, колоноскопию, биопсию очагов поражения или операционную биопсию для получения образцов ткани опухоли. Выполняют топическую диагностику для выявления аденом или гиперплазии эндокринной части возможных органов-мишеней (гипофиз, паращитовидные железы, ПЖ, надпочечники). Четвертый этап – морфологическое изучение тканей опухоли и обязательное ИГХ-исследование с определением экспрессии маркеров нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин А и синаптофизин) и экзокринной дифференцировки (общий цитокератин 19, эпите-

лиально-мембранный антиген). Для гормонально активных НЭО определяют специфические маркеры (гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин, соматостатин и др.). Пролиферативный потенциал НЭО необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67. Более подробная морфологическая диагностика представлена ниже.

Отдельно укажем методы диагностики, основанные на определении гормональной активности НЭО ПЖ. Существует чрескожная чреспеченочная катетеризация воротной вены (ЧЧКВВ), разработанная в 70-х годах XX века. Чувствительность метода достигает 85–100%, и на нее не влияет ни размер, ни расположение опухоли [28]. В качестве альтернативы ЧЧКВВ в 90-е годы прошлого столетия разработали метод определения локализации инсулином – забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции различных отделов ПЖ кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня иммунореактивного инсулина и С-пептида. Артериально-стимулированный забор крови выполняют одновременно с проведением селективной артериографии ПЖ (контрастный препарат вводят поочередно в желудочно-двенадцатиперстную артерию, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерию). Чувствительность метода достигает 80–100% [23]. Однако в отличие от ЧЧКВВ она лишена осложнений, которые могут развиваться при пункции печени (кровотечение, гематома, повреждение внутривенных протоков и др.).

Для постановки синдромного диагноза наряду с изучением клинической картины заболевания исследуют уровень гормонов, которые может секретировать опухоль (инсулин, С-пептид, проинсулин, гастрин, глюкагон и ВИП). У больных с нефункционирующими или злокачественными опухолями определяют уровень хромогранина А. Для исключения синдрома МЭН-1 необходимо изучать гормональный профиль возможных органов-мишеней – гипофиза и парашитовидных желез (СТГ, АКТГ, пролактин, паратгормон). При подозрении на органический гиперинсулинизм в обязательном порядке проводят пробу с голоданием, в сомнительной ситуации с диагностикой гастриномы прибегают к тесту с острой гиперкальциемией и белковой пробой [28].

В настоящее время функционирующие опухоли ПЖ принято делить на две группы: *ортоэндокринные*, секретирующие гормоны, свойственные физиологической функции островков, и *параэндокринные*, выделяющие гормоны, не свойственные им. К параэндокринным относятся также некоторые редкие опухоли, секретирующие другие пептиды и простагландины [21, 29].

● Ортоэндокринные опухоли

Инсулинома – опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется гипогликемическим симптомокомплексом [30]. Ее типичные признаки характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 г.: развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натощак или после физической нагрузки, снижение уровня сахара крови <2,2 ммоль/л во время приступа, быстрое устранение приступа внутривенным введением глюкозы. Примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела вплоть до развития ожирения, обусловленное необходимостью частого приема углеводной пищи в качестве “лекарства” [23].

Глюкагонома (опухоль Маллисона) – опухоль из альфа-клеток островков Лангерганса, секретирующая глюкагон. Глюкагомы обычно достигают значительных размеров. В подавляющем большинстве наблюдений альфа-клеточные образования злокачественны. При глюкагомах развивается сложный симптомокомплекс, наиболее часто включающий дерматит, диабет, анемию и похудание [28].

Соматостатинома (дельта-клеточная опухоль островков Лангерганса) встречается крайне редко [23]. Часто выявляют холелитиаз, сахарный диабет, диарею или стеаторею, гипохлоргидрию, анемию, похудание. По-видимому, многие проявления опухоли являются результатом блокирующего действия соматостатина на ферментативную функцию ПЖ и секрецию других гормонов островками Лангерганса, вследствие чего этот симптомокомплекс иногда называют “ингибирующим синдромом” [28].

● Параэндокринные опухоли

Гастронома (синдром Золлингера–Эллисона) – опухоль из G-клеток, которые в физиологических условиях в ПЖ либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольшом числе только в слизистой оболочке крупных выводных протоков. Этот тип НЭО занимает второе место по частоте среди всех гормонально активных новообразований ПЖ, уступая лишь инсулиноме [5]. В 1955 г. Золлингером и Эллисоном был описан синдром, который назван их именами. Характерен комплекс симптомов: тяжелая рецидивирующая язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гиперсекреторная активность слизистой оболочки желудка и эндокринные гастринпродуцирующие опухоли ПЖ или иной локализации [5, 31]. Характерным признаком синдрома Золлингера–Эллисона является диарея (до 30 раз в сутки), которую наблюдают примерно у половины пациентов. Если рН желудочного сока превышает 2,5, диагноз гастриномы можно исключить. Возникающие при этом осложне-

ния (перфорация, кровотечение, стеноз пилорического отдела) – основная причина летальности [23].

ВИПома (синдром Вернера–Моррисона) – опухоль ПЖ, которая продуцирует вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и составляет порядка 5% всех гормонпродуцирующих опухолей ПЖ. В 1958 г. Вернер и Моррисон описали синдром водной диареи у больного с небетаклеточной опухолью ПЖ. Иногда заболевание называют панкреатической холерой [5].

Кортикотропинома – гормональная опухоль поджелудочной железы. Эктопическая секреция АКТГ-подобного гормона может наблюдаться во многих органах и тканях, в том числе и в ПЖ. Клинически при этом выявляют гиперкортицизм [23].

Паратиреома – опухоль поджелудочной железы. Гиперкальциемия как ведущий признак эндокринных опухолей поджелудочной железы – явление редкое. Эктопическая секреция паратгормона при НЭО ПЖ окончательно не доказана, поскольку трудно решить, являются ли проявления гиперпаратиреоза результатом опухоли ПЖ, или это составная часть МЭН, которая нередко наблюдается при островковоклеточных новообразованиях [28].

В настоящее время морфологическая диагностика НЭО ПЖ невозможна без выполнения ИГХ-исследования, которое позволяет подтвердить эпителиальную и нейроэндокринную природу опухоли, различить отдельные подтипы НЭО, уточнить гормональный статус, а также определить место развития первичной опухоли при исследовании метастазов без выявленного первичного очага [20]. Для подтверждения нейроэндокринной природы опухоли рекомендованы два основных маркера: хромогранин А – один из наиболее характерных неспецифических маркеров, связанный с плотными секреторными гранулами, и синаптофизин – маркер мелких везикул. Важно отметить, что экспрессия хромогранина А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных формах, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза НЭН [20]. Для подтверждения эпителиальной природы НЭО используют ИГХ-исследование на кератины. Большинство НЭН демонстрируют положительную экспрессию при окрашивании антителами к панцитокератину (АЕ1/АЕ3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2) [32]. При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без выявленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных ИГХ-маркера: CDX2 и TTF1 [32, 33]. В ряде последних работ представлены диагностические маркеры, которые дают возможность дифференцировать первичные опухоли

органов желудочно-кишечного тракта и ПЖ: ISL1, PDX1, PAX6 и NESP55 [32, 34]. Вместе с тем верификация с помощью ИГХ-исследования отдельных специфических пептидных гормонов также может оказаться полезной для определения первичной локализации опухоли. ИГХ-исследование белковых маркеров в настоящее время открывает широкие возможности не только для точной диагностики НЭО ПЖ, но и для изучения молекулярных особенностей этих новообразований, которые лежат в основе индивидуального подхода к оценке прогноза заболевания и возможностей лекарственной терапии на основе препаратов направленного действия [34, 35].

Таким образом, клиническая диагностика НЭО основана на лабораторном подтверждении специфических для данных новообразований эндокринных синдромов и использовании современных инструментальных методов для обнаружения первичной опухоли и метастазов. В сложных ситуациях применяют эндоваскулярные методы (ангиографию, исследование проб регионарной венозной крови, эффективность 80–90%), сцинтиграфию рецепторов соматостатина с In^{111} октреотидом (эффективность 90%, специфичность 100%), Somatostatin-Receptor-PRT: 68-Gallium-DOTATOK-PET/PETCT, позитронно-эмиссионную томографию C-11-5-НТР или C-11-L-допа (PET); FDG-PET [24]. Во время проведения интраоперационной ревизии А.Ф. Черноусов и соавт. [28] обязательно выполняют интраоперационное УЗИ, а при необходимости – эндоскопическую трансиллюминацию. При неясности диагноза проводят биопсию образований ПЖ и печени под контролем УЗИ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Для исключения синдрома МЭН целесообразно наряду с гормональными исследованиями использовать лучевые методы диагностики органов-мишеней, а также изучить семейный анамнез. Для этой цели ряд авторов применяют МРТ гипофиза, УЗИ паращитовидных желез, при необходимости их сцинтиграфию и КТ надпочечников [28].

По данным А.Ф. Черноусова и соавт. [28], у большинства пациентов (92%) с гормонально активными НЭО при изучении клинической картины был поставлен тот или иной синдромный диагноз. Чувствительность пробы с голоданием, проводимой при органическом гиперинсулинизме, составила 99%. У 87% пациентов с упорно рецидивирующей язвой вследствие синдрома Золлингера–Эллисона тест с кальциевой нагрузкой позволил подтвердить диагноз гастриномы. Чувствительность неспецифического маркера НЭО хромогранина А составила 77%, специфичность – 90%.

● Лечение

В настоящее время единственным радикальным и адекватным методом лечения при всех типах НЭО ПЖ является хирургический [36–40]. Удаляют первичную опухоль и метастазы [41]. Исключения могут составлять множественные гастриномы и нефункционирующие опухоли до 2 см [22]. Учитывая высокую частоту множественного поражения и незидиобластома ПЖ, хирурги чаще вынуждены выполнять расширенные вмешательства при синдроме МЭН-1 по сравнению со спорадическими опухолями. При необходимости хирургического лечения двух эндокринных органов многие авторы [22, 23, 30, 42] считают целесообразным первым этапом выполнять операцию по поводу либо клинически наиболее выраженного синдрома, либо более злокачественного новообразования. Следующий важный вопрос – это объем оперативного вмешательства на ПЖ при МЭН-1, учитывая множественный характер поражения и незидиобластома. Большинство авторов отдают предпочтение резекции [18, 22, 23, 36], которая составила 61% от всех вмешательств [22]. Частота послеоперационных осложнений составила 30%, общая летальность – 4,7% [28]. Пятилетняя выживаемость пациентов с НЭО ПЖ составляет порядка 60–100% при локализованных формах, 40% – при местнораспространенном процессе, 25% – при метастатическом процессе и 80% – при всех стадиях заболевания [24]. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированными НЭО составляет порядка 10 мес [24]. При МЭН-1 рецидив клинических симптомов был отмечен у 16% пациентов, пятилетняя выживаемость больных после радикальных и циторедуктивных вмешательств – 100 и 64% соответственно [28]. Согласно современным воззрениям пациенты с нефункционирующими НЭО ПЖ подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в подавляющем большинстве ситуаций они являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) [22, 28, 43]. Большой размер опухоли не является противопоказанием к операции, при необходимости выполняют ПДР, центральную резекцию или дистальную резекцию ПЖ. При нефункционирующих злокачественных НЭО показана расширенная и даже комбинированная резекция ПЖ (с удалением соседних органов) [21, 23, 37].

Приводим данные, изложенные в согласительных рекомендациях ENETS по ведению больных НЭО желудочно-кишечного тракта.

Функционирующие НЭО поджелудочной железы (2012) [44]. Согласно рекомендациям хирургическое лечение показано при НЭО ПЖ, осо-

бенно для опухолей G1 и G2, даже при наличии метастазов в печень или (и) лимфоузлы. При функционирующей опухоли перед процедурой должны быть назначены аналоги соматостатина (АСС) для предупреждения криза. Циторедуктивные операции, метод, альтернативный локорегионарной терапии, особенно применим для пациентов с некупируемым карциноидным синдромом, рефрактерной инсулиномой, глюкономой или ВИПомой, для пациентов с нефункционирующими НЭО без прогрессии на протяжении 6 мес и пациентов, страдающих от общего бремени болезни. Также в ретроспективных исследованиях было показано, что общая выживаемость оказывается больше после удаления метастазов печени. Трансплантация печени в целом не рекомендуется, но может быть избрана отдельным пациентам с карциноидным синдромом или другими функционирующими опухолями при множественных метастазах в печени при рефрактерности к системной терапии. Принципы отбора: высокодифференцированные НЭО, низкий уровень билирубина, отсутствие метастазов в других органах. Хирургическое вмешательство и (или) заменяющие методы следует учитывать при начальной диагностике и в дальнейшем в качестве альтернативы системной терапии. Циторедуктивные вмешательства показаны отдельным пациентам с функционирующими НЭО с преимущественным поражением печени. Это позволяет лучше контролировать синдром, даже если нагрузка опухоли печени может быть снижена менее чем на 90%. Трансплантация печени является вариантом для тщательно отобранных пациентов, предпочтительно для молодых пациентов с функционирующими НЭО, которые демонстрировали ранее устойчивость к медикаментозной терапии. Системная терапия АСС (НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично не выявленного очага) – для контроля карциноидного синдрома. АСС – первая линия терапии. Консенсусным решением является применение АСС для НЭО ПЖ, если принимать во внимание результаты исследования CLARINET. Однако при НЭО ПЖ предпочтительным является назначение ланреотида; данных по эффективности октреотида недостаточно. По данным рекомендаций ENETS, при распространенных опухолевых процессах, наличии метастазов и рецидивах НЭО для уменьшения массы опухоли используют циторедуктивные методы лечения: резекцию опухоли, радиочастотную абляцию, эмболизацию и химиоэмболизацию метастазов в печени [44].

Вместе с тем при высокодифференцированных НЭО с индексом пролиферативной активности Ki-67 менее 3% применяют АСС и препараты интерферона. При высокодифференцированных эндокринных карциномах с Ki-67 от

3 до 20% рекомендована химиотерапия стрептозоцином с доксорубицином либо темодалом с капецитабином и применение аналогов соматостатина для устранения карциноидного синдрома [10]. Подчеркнем, что перспективным направлением является изучение комбинированной терапии химиотерапевтическими и таргетными препаратами: темозоломидом и эверолимусом, FOLFOX и бевацизумабом, XELOX и бевацизумабом, циклофосфамидом и сорафенибом. Изучаются комбинации двух таргетных препаратов, например, сорафениба и эверолимуса, пасиреотида и эверолимуса, эверолимуса и эрлотиниба. В настоящее время проводятся исследования по применению фактора некроза опухолей и интерферона-гамма [45, 46]. Отметим, что это далеко не полный список комбинированной терапии НЭО, изучаемой в данное время в мире. Необходимо добавить, что для усиления антипролиферативного и антисекреторного эффекта НЭО с карциноидным синдромом используют комбинацию аналогов соматостатина и препаратов интерферона [24].

Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы, т.е. блокирующих передачу сигнала, заключается в том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а те передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. В процессе канцерогенеза нарушается регуляция этой системы и клетка подвергается злокачественной трансформации [24, 35]. На сегодняшний день химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО, а также при опухолях, резистентных к другим видам лечения [47].

● Заключение

Таким образом, основными лечебными задачами при НЭО ПЖ являются удаление первичной опухоли, торможение опухолевого роста, подавление гормональной экспрессии, улучшение качества жизни пациентов. Хирургическое лечение остается методом выбора и единственным способом, позволяющим добиться выздоровления. Перспективы лечения больных нерезектабельными НЭО связаны в первую очередь с применением препаратов таргетного действия. Они позволяют разрабатывать программы своевременной ранней активной персонализированной терапии НЭО ПЖ. Рациональное и комплексное использование современного арсенала оперативных и терапевтических методов дает возможность значительно продлить жизнь больных и улучшить ее качество при метастатических формах НЭО ПЖ.

Участие авторов

Коханенко Н.Ю. — исправил неточности и дал рекомендации по структуре построения обзорной статьи.

Моргошья Т.Ш. — изучил научную литературу по теме и полностью написал обзорную статью.

● Список литературы

1. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97 (2): 934–959. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63453-8.
2. Ohmoto A., Rokutan H., Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (1): 143. DOI: 10.3390/ijms18010143.
3. Reid M.D., Balci S., Saka B., Adsay N.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr. Pathol.* 2014; 25 (1): 65–79. DOI: 10.1159/000098006.
4. Делекторская В.В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017). *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4 (3): 104–108.
5. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М.: Литера, 2007. 104 с.
6. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей. *Практическая онкология*. 2005; 6 (4): 202–205.
7. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., de Herder W.W., Valk G.D. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer*. 2014; 21 (3): 153–163. DOI: 10.1007/s12022-012-9221-z.
8. Kloppel G., Rindi G., Perren A., Komminoth P., Klimstra D.S. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virch. Arch.* 2010; 456 (6): 595–597. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.09.010.
9. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K., Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010; 17 (2): 909–918. DOI: 10.1677/ERC-10-0152.
10. McCall C.M., Shi C., Cornish T.C. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (11): 1671–1677. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000089.
11. Liloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. 4 edn. Lyon: IARC Press, 2017. P. 23. DOI: 10.1210/jcem.77.5.8077321.
12. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., Caplin M., Couvelard A., de Herder W.W. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449 (3): 395–401. DOI: 10.1159/000098006.
13. Rindi G., Falconi M., Klersy C. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: Staging Manual. Chicago: Springer, 2017. P. 407–419. DOI: 10.1093/jnci/djs208.

14. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8 edn. FJCC Cancer Staging Manual. Chicago: Springer, 2017. P. 407–419. DOI: 10.1007/s12022-014-9347-2.
15. Klimstra D., Arnold R., Capella C. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, 2010. P. 322–326. DOI: 10.1001/archsurg.142.4.347.
16. Bushnell D.L., Baum R.P. Standard imaging techniques for NETs. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2011; 40 (1): 153–162. DOI: 10.1186/1477-7819-3-58.
17. Bosman F. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010. P. 23. DOI: 10.1007/s12022-014-9347-2.
18. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование. *Хирургия.* 2012; 6: 4–8.
19. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 240 с.
20. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности. *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2 (1): 52–60.
21. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; 5: 12–17.
22. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А., Гуревич Л.Е., Фомина Е.В., Васильев И.А., Анисимова О.В., Гузнов И.Г., Майорова Е.М. Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (3): 25–30.
23. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы М.: Медицина, 2010. 208 с.
24. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей. *Клиническая медицина.* 2014; 8: 5–14.
25. Kim M.K. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver.* 2012; 6 (4): 405–410. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.4.405.
26. Коханенко Н.Ю., Луговой А.Л., Данилов С.А., Ширяев Ю.Н., Гурцкая Л.З. Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией. *Педиатр.* 2015; 6 (4): 62–68.
27. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли. Руководство для врачей. *Практическая медицина,* 2011. 224 с.
28. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко. *Хирургия.* 2013; 7: 13–19.
29. Halperin D.M., Kulke M.H. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012; 41 (1): 119–131. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012908.
30. Бойко Н.И., Павловский М.П., Кеминь Р.В. Абудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных. *Современные аспекты хирургической эндокринологии.* Харьков, 2011. P. 51–55.
31. Ojeaburu J.V., Ito T., Crafa P. Mechanism of acid hypersecretion postcurative gastrinoma resection. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (4): 139–154. DOI: 10.1007/s10620-010-1234-1.
32. Marchevisky A.M., Gupta R., Balzer B. Diagnosis of metastatic neoplasms: a clinicopathologic and morphologic approach. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 194–206. DOI: 10.1043/1543-2165-134.2.194.
33. Leteurtre E. Pathologic diagnostic for a primary of metastatic neuroendocrine tumor. *Ann. Pathol.* 2011; 31 (5 Suppl): 79–80. DOI: 10.1007/s00428-010-0924-6.
34. Cives M., Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park).* 2014; 28 (9): 27–35. DOI: 10.1159/000049159.
35. De Dosso S., Grande E., Barriuso J. The targeted therapy revolution in neuroendocrine tumors: in search of biomarkers for patient selection and response evaluation. *Cancer Metastasis Rev.* 2013; 32 (3–4): 465–477. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00700.x.
36. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н., Черемисин В.М., Ширяев Ю.Н., Антонов Н.Н., Корякина Т.В., Бернштейн М.А. Трудности дифференциальной диагностики нефункционирующих нейроэндокринных опухолей и экзокринного рака поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (3): 31–38.
37. Майстренко Н.А., Ромашенко Л.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Современные аспекты хирургической эндокринологии.* Харьков, 2011. P. 262–265.
38. Fendrich V., Bartsch D.K. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011; 396 (3): 299–311. DOI: 10.1097/01.sla.0000246951.21252.60.
39. Frilling A., Modlin I.M., Kidd M., Russell C., Breitenstein S., Salem R. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 8–21. DOI: 10.1002/cncr.28760.
40. Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Suppl 7): 124–130. DOI: 10.1093/annonc/mds295.
41. Mayo S.C., Herman J.M., Cosgrove D. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: Role of liver-directed and systemic therapies. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 123–134. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027.
42. Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103 (2): 169–174. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ac675b.
43. Коханенко Н.Ю., Павелец К.В., Радионов Ю.В., Ширяев Ю.Н., Борисова Н.Ю. Исследование качества жизни пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции и панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника в разные сроки после операции. *Педиатр.* 2015; 6 (3): 48–51.
44. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Jensen R.T., Cadiot G.A., Brandi M.L., Herder W.W., Kaltsas G.B., Komminoth P.R., Scoazec J.Y., Salazar R.R., Sauvanet A.S., Kianmanesh R.D., участники согласительной конференции в Барселоне. *Neuroendocrinology,* 2012; 95: 98–119. Перевод: Д.Г. Бельзевич.
45. Орел Н.Ф., Маркович А.А. Возможности таргетной терапии при лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-

кишечного тракта и поджелудочной железы. Современная онкология. 2010; 3: 57–61.

46. Hobday T.J., Qin R., Moore M., Reidy-Lagunes D.L., Strosberg J.R., Kindler H.L. Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumor: Results of a planned interim efficacy analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 33 (14): 1551–1556. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2082.
 47. Маркович А.А., Орел Н.Ф., Полозкова С.А., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Принципы системной терапии (опыт лечения). Современная онкология. 2011; 3: 37–44.
- **References**
1. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97 (2): 934–959. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63453-8.
 2. Ohmoto A., Rokutan H., Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (1): 143. DOI: 10.3390/ijms18010143.
 3. Reid M.D., Balci S., Saka B., Adsay N.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr. Pathol.* 2014; 25 (1): 65–79. DOI: 10.1159/000098006.
 4. Delektorskaya V.V. Neuroendocrine pancreatic tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2017; 4 (3): 104–108. (In Russian)
 5. Gorbunova V.A., Orel N.F., Egorov G.N., Kuz'minov A.E. *Vysokodifferencirovannyye nejroehndokrinnyye opuholi (karcinoidy) i nejroehndokrinnyye opuholi podzheludochnoj zhelezy* [Highly differentiated neuroendocrine tumors (carcinoids) and neuroendocrine pancreatic tumors]. Moscow: Litera, 2007. 104 p. (In Russian)
 6. Imyanitov E.N. Epidemiology and biology of neuroendocrine tumors. *Prakticheskaya onkologiya.* 2005; 6 (4): 202–205. (In Russian)
 7. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., de Herder W.W., Valk G.D. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014; 21 (3): 153–163. DOI: 10.1007/s12022-012-9221-z.
 8. Kloppel G., Rindi G., Perren A., Komminoth P., Klimstra D.S. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virch. Arch.* 2010; 456 (6): 595–597. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.09.010.
 9. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K., Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17 (2): 909–918. DOI: 10.1677/ERC-10-0152.
 10. McCall C.M., Shi C., Cornish T.C. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (11): 1671–1677. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000089.
 11. Liody R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. 4 edn. Lyon: IARC Press, 2017. P. 23. DOI: 10.1210/jcem.77.5.8077321.
 12. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., Caplin M., Couvelard A., de Herder W.W. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449 (3): 395–401. DOI: 10.1159/000098006.
 13. Rindi G., Falconi M., Klersy C. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: Staging Manual. Chicago: Springer, 2017. P. 407–419. DOI: 10.1093/jnci/djs208.
 14. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8 edn. FJCC Cancer Staging Manual. Chicago: Springer, 2017. P. 407–419. DOI: 10.1007/s12022-014-9347-2.
 15. Klimstra D., Arnold R., Capella C. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, 2010. P. 322–326. DOI: 10.1001/archsurg.142.4.347.
 16. Bushnell D.L., Baum R.P. Standard imaging techniques for NETs. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2011; 40 (1): 153–162. DOI: 10.1186/1477-7819-3-58.
 17. Bosman F. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010. P. 23. DOI: 10.1007/s12022-014-9347-2.
 18. Kubyshev V.A., Kochatkov A.V., Konstantinova M.M., Krieger A.G. Neuroendocrine pancreatic neoplasia: terminology, classification and staging. *Khirurgia.* 2012; 6: 4–8. (In Russian)
 19. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. *Nejroehndokrinnyye opuholi* [Neuroendocrine tumor]. Moscow: GEOTHAR-Media, 2010. 240 p. (In Russian)
 20. Delektorskaya V.V. Neuroendocrine tumors of the digestive system: morphological and molecular features. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2015; 2 (1): 52–60. (In Russian)
 21. Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Batoroev Yu.K., Dvornichenko V.V. Neuroendocrine pancreatic tumors. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2013; 5: 12–17. (In Russian)
 22. Egorov A.V., Musaev G.H., Kondrashin S.A., Gurevich L.E., Fomina E.V., Vasilyev I.A., Anisimova O.V., Guznov I.G., Mayorova E.M. Diagnostics and treatment in patients with neuroendocrine pancreatic tumors due to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2010; 15 (3): 25–30. (In Russian)
 23. Kuzin N.M., Egorov A.V. *Nejroehndokrinnyye opuholi podzheludochnoj zhelezy* [Neuroendocrine tumors of the pancreas]. Moscow: Medicina, 2010. 208 p. (In Russian)
 24. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Possibilities of targeted therapy of neuroendocrine tumors. *Klinicheskaya medicina.* 2014; 8: 5–14. (In Russian)
 25. Kim M.K. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver.* 2012; 6 (4): 405–410. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.4.405.
 26. Kokhanenko N.Yu., Lugovoy A.L., Danilov S.A., Shiryayev Yu.N., Gurtskaya L.Z. Peculiarities of pathogenesis, clinical course and diagnosis of acute cholecystitis in patients with decompensated cardiovascular disease. *Pediatr.* 2015; 6 (4): 62–68. (In Russian)
 27. Kehplin M., Kvols L. *Nejroehndokrinnyye opuholi. Rukovodstvo dlya vrachej* [Neuroendocrine tumor]. Prakticheskaya medicina, 2011. 224 p. (In Russian)
 28. Chernousov A.F., Egorov A.V., Musaev G.H. Neuroendocrine pancreatic tumors: 30-year experience of the Burdenko clinic of faculty-based surgery. *Khirurgia.* 2013; 7: 13–19. (In Russian)
 29. Halperin D.M., Kulke M.H. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012; 41 (1): 119–131. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012908.
 30. Boyko N., Pavlovsky M.P., Kemin R.V. *Apudomypodzheludochnoj zhelezy. Sovremennyye podkhody k metodam diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh. Sovremennyye aspekty khirurgicheskoy endokrinologii* [Pancreatic apudomas. Modern aspects of surgical endocrinology]. Kharkov, 2011. P. 51–55. (In Russian)

31. Ojeaburu J.V., Ito T., Crafa P. Mechanism of acid hypersecretion postcurative gastrinoma resection. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (4): 139–154. DOI: 10.1007/s10620-010-1234-1.
32. Marchevsky A.M., Gupta R., Balzer B. Diagnosis of metastatic neoplasms: a clinicopathologic and morphologic approach. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 194–206. DOI: 10.1043/1543-2165-134.2.194.
33. Leteurtre E. Pathologic diagnostic for a primary of metastatic neuroendocrine tumor. *Ann. Pathol.* 2011; 31 (5 Suppl): 79–80. DOI: 10.1007/s00428-010-0924-6.
34. Cives M., Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2014; 28 (9): 27–35. DOI: 10.1159/000049159.
35. De Dosso S., Grande E., Barriuso J. The targeted therapy revolution in neuroendocrine tumors: in search of biomarkers for patient selection and response evaluation. *Cancer Metastasis Rev.* 2013; 32 (3–4): 465–477. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00700.x.
36. Kokhanenko N.Yu., Artemieva N.N., Cheremisin V.M., Shiryayev Yu.N., Antonov N.N., Koryakina T.V., Bernstein M.A. The difficulties of differential diagnosis of nonfunctioning neuroendocrine tumors and exocrine cancer of the pancreas. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2010; 15 (3): 31–38. (In Russian)
37. Maistrenko N.A., Romashchenko L.N., Lisanyuk M.V. *Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya neuroendokrinykh opukholey podzheludchnoy zhelezy* [Modern aspects of diagnosis and treatment of neuroendocrine pancreatic tumors. Modern aspects of surgical endocrinology]. Kharkiv, 2011. P. 262–265. (In Russian)
38. Fendrich V., Bartsch D.K. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011; 396 (3): 299–311. DOI: 10.1097/01.sla.0000246951.21252.60.
39. Frilling A., Modlin I.M., Kidd M., Russell C., Breitenstein S., Salem R. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 8–21. DOI: 10.1002/cncr.28760.
40. Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Suppl 7): 124–130. DOI: 10.1093/annonc/mds295.
41. Mayo S.C., Herman J.M., Cosgrove D. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: Role of liver-directed and systemic therapies. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 123–134. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027.
42. Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103 (2): 169–174. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ac675b.
43. Kokhanenko N.Yu., Pavelets K.V., Radionov Y.V., Shiryayev Yu.N., Borisova N.Yu. Study of life quality in patients after pylorus-sparing gastropancreatoduodenectomy and pancreatoduodenectomy in different terms after surgery. *Pediatr.* 2015; 6 (3): 48–51. (In Russian)
44. *Soglasitel'nyye rekomendatsii ENETS (Yevropeyskoye obshchestvo po neuroendokrinykh opukholyam) po vedeniyu bol'nykh s neuroendokrinykh opukholyami zheludochno-kishechnogo trakta: funktsioniruyushchiye neuroendokrinye opukholi podzheludchnoy zhelezy* [ENETS conciliatory recommendations (European society for neuroendocrine tumors) for the management of patients with neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: functioning neuroendocrine tumors of the pancreas]. Jensen R.T., Cadiot G.A., Brandi M.L., Herder W.W., Kaltsas G.B., Komminoth P.R., Scoazec J.Y., Salazar R.R., Sauvanet A.S., Kianmanesh R.D. the participants in the conciliation conference in Barcelona. *Neuroendocrinology*. 2012; 95: 98–119. Translation: D.G. Bel'tsevich. (In Russian)
45. Oriol N.F., Markovich A.A. Targeted therapy for neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Sovremennaya onkologiya*. 2010; 3: 57–61. (In Russian)
46. Hobday T.J., Qin R., Moore M., Reidy-Lagunes D.L., Strosberg J.R., Kindler H.L. Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumor: Results of a planned interim efficacy analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 33 (14): 1551–1556. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2082.
47. Markovich A.A., Eagle N.F., Polozkova S.A., Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Sovremennaya onkologiya*. 2011; 3: 37–44. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Коханенко Николай Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” Минздрава России.

Моргошия Темури Шакроевич – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” Минздрава России.

Для корреспонденции*: Моргошия Темури Шакроевич – 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация. Тел.: 8-905-207-05-38. E-mail: temom1972@mail.ru

Nikolay Yu. Kokhanenko – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Rusanov Chair of Faculty-Based Surgery of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Healthcare Ministry of Russia.

Temuri Sh. Morgoshiya – Cand. of Med. Sci., Associate of the Rusanov Chair of Faculty-Based Surgery of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Healthcare Ministry of Russia.

For correspondence*: Temuri Sh. Morgoshiya – 2, Lithuanian str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. Phone: 8-905-207-05-38. E-mail: temom1972@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 05.11.2017.

Received 5 November 2017.