Обзор литературы

DOI: 10.16931/1995-5464.2017370-76

Стадирование нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (обзор литературы)*Глотов А.В. *, Калинин Д.В., Смирнов А.В., Кригер А.Г.**ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация*

Выживаемость пациентов с нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы определяется множеством факторов. Важную роль играет отбор пациентов для различных видов лечения, который во многом основывается на адекватном стадировании опухолевого процесса. На сегодняшний день существуют две TNM-классификации нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, которые существенно различаются между собой, — классификация Европейского общества нейроэндокринных опухолей (2006) и классификация Американского объединенного онкологического комитета (2010). Проведен анализ наиболее значимых публикаций, посвященных оценке адекватности стадирования этих опухолей. Представленные работы показывают, что классификация Европейского общества нейроэндокринных опухолей превосходит классификацию Американского объединенного онкологического комитета. Учитывая низкую частоту нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, только дальнейшие крупные многоцентровые исследования позволят улучшить стадирование этих опухолей.

Ключевые слова: *нейроэндокринная опухоль, поджелудочная железа, стадирование, TNM, факторы прогноза.***Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumor (Literature Review)***Glotov A.V. *, Kalinin D.V., Smirnov A.V., Kriger A.G.**A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of the Russian Ministry of Healthcare; 27, Bolshaya Serpuhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation*

Survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumor is determined by many factors. An important role is played by accurate selection of patients for different treatment modalities, that is clearly determined by adequate cancer staging. To date there are two TNM-classifications of pancreatic neuroendocrine tumors which differ greatly among themselves - European Neuroendocrine Tumor Society TNM-staging system (2006) and American Joint Cancer Committee TNM staging system (2010). We have reviewed the most significant publications related to the analysis of TNM systems accuracy for these tumors. These data suggest that European Neuroendocrine Tumor Society TNM-staging system is superior to the American Joint Cancer Committee TNM-staging system. Considering the low incidence of pancreatic neuroendocrine tumors only further large multi-center studies will improve the staging of these tumors.

Key words: *neuroendocrine tumor, pancreas, staging, TNM, prognostic factors.*

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) поджелудочной железы, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является злокачественной эпителиальной опухолью с преимущественно нейроэндокринной дифференцировкой [1]. Данная опухоль встречается не только в поджелудочной железе, но также во многих других органах, где присутствуют эндокринные клетки, чаще всего в тонкой кишке, желудке, червеобразном отростке, легких, вилочковой железе [2]. Ряд особенностей НЭО (прежде всего морфологических) являются общими вне зависимости от ее органной принадлежности.

Наличие НЭО в разных органах привело к созданию ряда систем градации и стадирования, различающихся в том числе и терминологически. До 2010 г. ВОЗ рассматривала НЭО поджелудочной железы в контексте опухолей органов эндокринной системы (классификация 2004 г.), тогда как НЭО желудка и тонкой кишки относились к опухолям органов пищеварительной системы и были включены в состав классификации наряду с другими эпителиальными и неэпителиальными опухолями этих органов (классификация 2000 г.) [3, 4]. Кроме того, до 2006 г. отсутствовала TNM-классификация НЭО поджелудочной железы.

Подобная ситуация создавала трудности прогнозирования течения заболевания и разработки показаний для выбора тактики лечения не только для тех пациентов, которым возможно выполнение хирургического лечения, но и для пациентов на поздней стадии болезни, у которых имеются отдаленные метастазы. Создание единой системы терминов, классификации стадирования и градации позволило бы оптимизировать этот процесс. Однако данные, которые позволили бы создать единую классификацию, в настоящее время отсутствуют. Поэтому объединение всех НЭО в рамках одной классификации сегодня не представляется возможным.

Принципы, лежащие в основе существующих систем градации и стадирования НЭО, схожи. К ним относятся митотическая и пролиферативная активность клеток опухоли, а также степень их местного распространения. Митотическая активность может быть оценена с помощью подсчета числа митозов в клетках опухоли на единицу площади — в случае НЭО поджелудочной железы подсчет осуществляется в 50 репрезентативных полях зрения при увеличении в 400 раз (что соответствует 2 мм²) с последующим перерасчетом на 10 полей. Проллиферативная активность определяется долей (в %) опухолевых клеток, экспрессирующих молекулу Ki67. Это означает, что указание определенных базовых элементов в гистологическом заключении (размер опухоли, число митозов и др.) позволило бы в дальнейшем проводить ретроспективное сравнение различных НЭО вне зависимости от их органной принадлежности и используемой специфической системы стадирования и градации.

Следуя этой логике, в 2010 г. группа экспертов в области НЭО в рамках Дельфийского соглашения постановила указывать в гистологическом заключении минимальный набор информации по НЭО [5]. В частности, для операционного материала в случае удаления первичной опухоли следует указывать ее локализацию, количество митозов в 50 репрезентативных полях зрения, наличие периневральной и сосудистой инвазии, метастазов в лимфатических узлах, гистологический подтип и ряд некоторых других параметров.

В 2010 г. ВОЗ опубликовала новую классификацию опухолей органов пищеварительной системы, которая предусматривала единые критерии для градации всех НЭО органов пищеварительной системы, в том числе и поджелудочной железы. Следует отметить, что эта классификация существенно отличается от предыдущей классификации 2004 г. (классификация ВОЗ опухолей органов эндокринной системы, включавшая НЭО поджелудочной железы) и вносит ряд кардинальных изменений.

Согласно классификации 2004 г. все НЭО поджелудочной железы разделялись на высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли, высокодифференцированные карциномы, низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточные карциномы), а также смешанные эндокринно-экзокринные карциномы. Важно, что высокодифференцированные НЭО тогда получили общий код в МКБ-О (Международная классификация болезней в онкологии) 8150/1, то есть они не признавались злокачественными новообразованиями (иначе они имели бы после косой черты цифру 3).

Сведения об авторах [Authors info]

Глотов Андрей Вячеславович — младший научный сотрудник отдела патологической анатомии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

Калинин Дмитрий Валерьевич — канд. мед. наук, заведующий отделом патологической анатомии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

Смирнов Александр Вячеславович — аспирант отдела абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

Кригер Андрей Германович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии №1 ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

Для корреспонденции*: Глотов Андрей Вячеславович — 119619, Москва, ул. Производственная, д. 1, корп. 2, кв. 4, Российская Федерация. Тел.: +7-906-776-21-77. E-mail: andrew.glotov@mail.ru

Glotov Andrey Vyacheslavovich — Junior Researcher of the Pathology Department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of the Russian Ministry of Healthcare.

Kalinin Dmitriy Valer'yevich — Cand. of Med. Sci., Head of the Pathology Department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of the Russian Ministry of Healthcare.

Smirnov Aleksandr Vyacheslavovich — Postgraduate Student of the Abdominal Surgery Department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of the Russian Ministry of Healthcare.

Kruger Andrey Germanovich — Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Abdominal Surgery Department №1 of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of the Russian Ministry of Healthcare.

For correspondence*: Glotov Andrey Vyacheslavovich — Proizvodstvennaja str. 1-2-4, Moscow, 119619, Russian Federation. Phone: +7-906-776-21-77. E-mail: andrew.glotov@mail.ru

При этом среди этой подгруппы выделялись как доброкачественные опухоли, так и опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности, что вызывало трудности с определением тактики лечения таких пациентов. Код 1 означал, что эти опухоли не попадали в национальные регистры злокачественных новообразований и, таким образом, статистикой не учитывались. Это, по-видимому, приводило к занижению данных о распространенности высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей, к которым относились, в частности, большинство инсулином [6].

Второй важной особенностью классификации 2004 г. был гибридный подход к разделению НЭО поджелудочной железы на описанные выше группы. Учитывались как параметры, характеризующие стадию опухолевого процесса (размер опухоли, наличие отдаленных метастазов), так и степень злокачественности опухоли (число митозов, индекс Ki67). Одним из недостатков этой сложной системы была невозможность прогностической стратификации пациентов с отдаленными метастазами на основании степени злокачественности опухоли [7].

Классификация ВОЗ опухолей органов пищеварительной системы 2010 г. признает все НЭО злокачественными новообразованиями. Их разделение осуществляется только на основании степени злокачественности, которая определяется исходя из митотической активности клеток опухоли и индекса Ki67. При этом выделяются соответственно НЭО 1-й и 2-й степени злокачественности (grade 1 и grade 2), нейроэндокринные карциномы (3-я степень злокачественности, grade 3), а также смешанные аденонейроэндокринные карциномы.

В примечании к новой классификации указано, что, принимая во внимание различные подходы к градации опухолей, НЭО grade 2 не во всех случаях соответствует высокодифференцированной нейроэндокринной карциноме (согласно предыдущей классификации 2004 г.). Это обстоятельство делает невозможным прямое объединение результатов исследований прогноза НЭО поджелудочной железы, использующих старую и новую классификации, что вновь подтверждает необходимость определенной стандартизации гистологического заключения, как отмечено нами выше.

Удаление из классификации элементов стадирования опухоли (размер опухоли, наличие отдаленных метастазов) не отменило необходимость создания TNM-классификации для НЭО поджелудочной железы. Процесс создания этой классификации был затруднен по нескольким причинам. TNM-классификация является простым и удобным инструментом оценки риска смерти и выбора оптимальной тактики лечения

на момент постановки диагноза. Для этого она должна отражать биологический потенциал и особенности клинического течения того злокачественного новообразования, для которого она разработана. При этом в ее основе также должна лежать доказательная база, опирающаяся на большую выборку пациентов. НЭО являются редкими опухолями, хотя, как упоминалось ранее, ввиду особенностей кодировки их распространенность может быть выше. Кроме того, сами опухоли в подавляющем большинстве случаев являются медленно растущими образованиями, но встречаются также и агрессивные опухоли, быстро дающие метастазы. При этом в отличие от аденокарциномы поджелудочной железы ядерный полиморфизм и особенности гистоархитектоники не всегда коррелируют с прогнозом [8]. Это обстоятельство объясняет включение в предыдущую классификацию ВОЗ 2004 г. НЭО поджелудочной железы таких критериев, как периневральная и сосудистая инвазия, в качестве косвенных признаков худшего прогноза.

В 2006 г. Европейское общество нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) разработало первую TNM-классификацию НЭО поджелудочной железы [9]. Помимо этого, оно предложило также систему градации степени злокачественности НЭО исходя из числа митозов и индекса Ki67. В 2009 г. была предложена классификация Международного союза по борьбе с раком (International Union for Cancer Control, UICC), которая получила одобрение Американского объединенного онкологического комитета (American Joint Cancer Committee, AJCC) и ВОЗ [10, 11]. При этом данная классификация не распространяется на нейроэндокринные карциномы. Представленные классификации различаются между собой. Различия касаются как категории T, так и анатомических стадий/прогностических групп. Сравнение классификаций ENETS и AJCC представлено в табл. 1 и 2.

Принципиальные различия этих двух классификаций становятся особенно заметными при сравнении стадий. Если убрать разделение стадий на подстадии (a, b), то окажется, что по классификации AJCC к I стадии относятся опухоли T1 и T2 — опухоли размером менее и более 2 см, локализующиеся в пределах поджелудочной железы. К I стадии по классификации ENETS будут относиться только опухоли T1 — опухоли размером менее 2 см. Ко II стадии по классификации AJCC будут относиться опухоли T3, N0 и T1-3, N1 — опухоли, выходящие за пределы поджелудочной железы, без инвазии чревного ствола и верхней брыжеечной артерии и без метастазов в лимфатических узлах, а также опухоли с метастазами в лимфатических узлах, не врастающие в чревный ствол и верхнюю бры-

Таблица 1. Сравнение определений категории T TNM-классификаций ENETS и AJCC

Определение T	ENETS TNM	UICC/AJCC/WHO 2010 TNM
T1	Опухоль локализуется в пределах поджелудочной железы, ее размер менее 2 см	Опухоль локализуется в пределах поджелудочной железы, размер менее или равен 2 см
T2	Опухоль локализуется в пределах поджелудочной железы, ее размер 2–4 см	Опухоль локализуется в пределах поджелудочной железы, размер более 2 см
T3	Опухоль локализуется в пределах поджелудочной железы, ее размер более 4 см, или имеется инвазия опухоли в общий желчный проток или стенку двенадцатиперстной кишки	Опухоль выходит за пределы поджелудочной железы, но не врастает в стенку крупных артерий (чревный ствол или верхняя брыжеечная артерия)
T4	Опухоль врастает в прилежащие органы: желудок, селезенку, толстую кишку, надпочечник или стенку крупных сосудов (чревный ствол или верхняя брыжеечная артерия)	Опухоль врастает в стенку крупных артерий (чревный ствол или верхняя брыжеечная артерия)

Таблица 2. Сравнение стадий TNM-классификаций ENETS и AJCC

Стадия	ENETS TNM	Стадия	UICC/AJCC/WHO 2010 TNM
I	T1, N0, M0	IA	T1, N0, M0
IIa	T2, N0, M0	IB	T2, N0, M0
IIb	T3, N0, M0	IIA	T3, N0, M0
IIIa	T4, N0, M0	IIB	T1–T3, N1, M0
IIIb	Любая T, N1, M0	III	T4, любая N, M0
IV	Любая T, любая N, M1	IV	Любая T, любая N, M1

жеечную артерию. Во II стадию по классификации ENETS попадут опухоли T2 и T3 — опухоли размером 2–4 см и более, локализующиеся в пределах поджелудочной железы или прорастающие общий желчный проток или стенку двенадцатиперстной кишки. В III стадию по классификации AJCC попадут опухоли, прорастающие чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию. В III стадии окажутся опухоли T4 (инвазия в прилежащие органы: желудок, селезенку, толстую кишку, надпочечник или стенку крупных сосудов) или опухоли с метастазами в лимфатических узлах. В обеих классификациях к IV стадии будут относиться опухоли с наличием отдаленных метастазов. Таким образом, видно, что классификация AJCC придает меньшее значение метастазам в лимфатических узлах и размеру опухоли.

Классификация ENETS разрабатывалась специально для НЭО поджелудочной железы, тогда как классификация AJCC была создана для опухолей экзокринной части поджелудочной железы. Включение НЭО в систему TNM-классификации рака поджелудочной железы, по замыслу авторов, позволило бы усовершенствовать сбор информации и определение значимых прогностических факторов. Однако очевидно, что характер роста и биологический потенциал аденокарциномы и НЭО поджелудочной железы существенно различаются. Поэтому использование единой классификации для оценки прогноза

исхода заболевания у двух различных опухолей не представляется вполне корректным.

За последние несколько лет опубликованы результаты нескольких одноцентровых и многоцентровых исследований, в которых была проведена оценка адекватности стадирования НЭО поджелудочной железы по системам TNM ENETS и AJCC.

L. Fisher и соавт. оценили эффективность стадирования по классификации ENETS на группе из 118 пациентов с НЭО поджелудочной железы [12]. Они не обнаружили статистически значимой разницы в выживаемости между пациентами I и II стадии, а также между III и IV стадиями. Эти результаты можно объяснить относительно коротким периодом наблюдения — медиана 20 мес.

S. Ekeblad и соавт. провели анализ 324 пациентов с НЭО поджелудочной железы, из которых данные для стадирования по TNM (ENETS) были доступны для 302 пациентов [13]. Авторам также не удалось обнаружить разницу в выживаемости между стадией I и стадиями II или III. Было показано, что существует достоверная разница при сравнении выживаемости пациентов IV стадии и любой другой стадии. Следует отметить, что при оценке выживаемости конечной точкой являлась смерть по любой причине.

Схожие результаты были получены в исследованиях U.F. Pape и соавт. и S. LaRosa и соавт. [14, 15]. В обеих работах проводилась оценка TNM-классификации, предложенной ENETS.

В исследовании J.R. Strosberg и соавт. была проведена оценка TNM-классификаций ENETS и AJCC [16]. В работу было включено 425 пациентов с НЭО поджелудочной железы. При распределении пациентов по TNM ENETS пятилетняя общая выживаемость для стадий I, II, III и IV составила 100, 88, 85 и 57% соответственно. Статистически значимая разница в выживаемости была обнаружена только при сравнении пациентов IV стадии с пациентами любой другой стадии. Для TNM AJCC пятилетняя общая выживаемость для стадий I, II, III и IV составила 92, 84, 81 и 57% соответственно. В данном случае статистически значимая разница в выживаемости была обнаружена уже при сравнении как пациентов IV стадии с пациентами любой другой стадии, так и пациентов I стадии с пациентами III стадии.

М. Yang и соавт. в своей работе также провели сравнение TNM-классификаций ENETS и AJCC на оценке 145 пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение НЭО поджелудочной железы [17]. Пятилетняя общая выживаемость для стадий I, II, III и IV по TNM-классификации AJCC составила 79,5, 63,1, 15,0% соответственно, NA (не могла быть подсчитана). Эти результаты были значительно ниже, чем представленные J.R. Strosberg и соавт. Что касается TNM-классификации ENETS, то пятилетняя общая выживаемость для стадий I, II, III и IV составила 75,5, 72,7, 29,0% соответственно, NA (не могла быть подсчитана). При анализе выживаемости обе системы не смогли продемонстрировать статистически значимую разницу между стадиями I и II, но она была выявлена между стадией I и стадиями III и IV, а также между стадией II и стадиями III и IV. Однако TNM-классификация ENETS показала разницу между стадиями III и IV, чего не удалось обнаружить при использовании классификации AJCC.

Эти работы показали, что существует разница между начальными и поздними стадиями, однако они не выявили отличий между промежуточными стадиями. Это можно объяснить относительно малой выборкой пациентов для подобного рода исследований и некоторыми особенностями, которые были указаны выше.

Группа исследователей во главе с G. Rindi, одним из авторов TNM-классификации ENETS, провела большое многоцентровое исследование по сравнению систем TNM, в которое суммарно были включены 1072 пациента, оперированных по поводу НЭО поджелудочной железы [18].

При распределении пациентов по стадиям согласно классификации ENETS наблюдалось последовательное увеличение показателя смертности от I до IIIa стадии, далее следовало снижение (стадия IIIb) и затем значительное воз-

растание показателя в IV стадии. Между всеми стадиями наблюдались статистически значимые различия, хотя между подстадиями IIa и IIb различий обнаружено не было. Напротив, при распределении пациентов по стадиям классификации AJCC увеличение показателя смертности наблюдалось только от стадии I до стадии IIa, далее от стадии IIa до стадии III этот показатель оставался приблизительно одинаковым, и затем вновь следовал резкий рост смертности. При объединении подстадий, когда пациенты распределялись только по четырем группам, классификация ENETS показала равномерное распределение пациентов и статистически значимое возрастание смертности, тогда как в случае классификации AJCC большинство пациентов попало в группу с I стадией, а показатель смертности стадий II и III остался приблизительно одинаковым. При исключении из анализа нейроэндокринных карцином результаты остались неизменными. Авторы приходят к заключению, что TNM-классификация ENETS более точная и превосходит TNM-классификацию AJCC, что позволяет им рекомендовать в клиническую практику именно ее.

Несмотря на то что крупнейшее на сегодня исследование в области оценки эффективности стадирования по различным TNM-классификациям показало превосходство классификации ENETS, пути для дальнейшего повышения точности стадирования определенно существуют. А. Scarpa и соавт. опубликовали результаты своего исследования, в котором предложили ряд модификаций TNM-классификации ENETS [19]. В частности, ими предложено случаи инвазии опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки или общий желчный проток относить к категории T4, тогда как к T3 относить только опухоли, локализующиеся в пределах поджелудочной железы, максимальный размер которых превышает 4 см. Кроме того, к I стадии относить также пациентов IIa стадии (соответственно объединить T1 и T2, как это сделано в классификации AJCC, с поправкой на различия в определении категории T), а в III стадию объединить подстадии IIIa и IIIb.

Анализ оригинальной классификации ENETS показал, что наблюдается значимая разница в смертности пациентов между стадиями I/II и стадиями III или IV, а также между стадиями III и IV. Разницы между стадиями I и IIa и/или IIb обнаружено не было. При анализе модифицированной классификации ENETS риск смерти пациентов II, III и IV стадии был в 7, 29 и 58 раз выше по сравнению с пациентами I стадии, что являлось статистически значимым.

Более впечатляющими выглядят результаты при сравнении пяти- и десятилетней выживаемости пациентов, разделенных на стадии соглас-

но модифицированной классификации ENETS и классификации AJCC. Пятилетняя выживаемость пациентов I стадии классификации AJCC составила 75%, тогда как в классификации ENETS этот показатель составил 100%. Следует отметить, что и в той, и в другой группе окажутся пациенты с опухолями T1 и T2. Однако если по ENETS к T2 относятся опухоли размером до 4 см, то согласно AJCC к T2 относятся опухоли более 2 см, не выходящие за пределы поджелудочной железы. То есть часть пациентов, которые AJCC относит к I стадии, классификация ENETS отнесет уже ко II стадии, что может объяснить разницу в выживаемости пациентов.

Также представляют интерес результаты выживаемости пациентов II и III стадии по классификации AJCC. Показатели пяти- и десятилетней выживаемости составили 64 и 60, 46 и 33% соответственно. Подобная небольшая разница говорит о том, что инвазия крупных артерий не является принципиальной для НЭО с точки зрения выживаемости пациентов. Отсюда следует, что выделение отдельной стадии на основании этого признака не является вполне оправданным.

Выживаемость пациентов с НЭО поджелудочной железы определяется множеством факторов. Важную роль играет отбор пациентов для различных видов лечения, который во многом основывается на адекватном стадировании опухолевого процесса. Представленные работы показывают, что за последнее время был проделан большой объем работы в разработке эффективной TNM-классификации НЭО поджелудочной железы, который к настоящему моменту еще не завершен. Учитывая низкую частоту этих опухолей, только дальнейшие крупные многоцентровые исследования позволят улучшить стадирование НЭО поджелудочной железы.

● Список литературы / References

1. Bosman F. WHO Classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010. 417 p.
2. Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C., Jensen R.T., de Herder W.W., Thakker R.V., Caplin M., DelleFave G., Kaltsas G.A., Krenning E.P., Moss S.F., Nilsson O., Rindi G., Salazar R., Ruszniewski P., Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (1): 61–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
3. DeLellis R. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004. 320 p.
4. Aaltonen L., Hamilton S. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000. 314 p.
5. Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V., Chetty R., Deshpande V., Gönen M., Jensen R.T., Kidd M., Kulke M.H., Lloyd R.V., Moran C., Moss S.F., Oberg K., O'Toole D., Rindi G., Robert M.E., Suster S., Tang L.H., Tzen C.Y., Washington M.K., Wiedenmann B., Yao J. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34 (3): 300–313. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447.
6. Niederle M., 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 (4): 909–918. DOI: 10.1677/ERC-10-0152.
7. Ferrone C.R., Tang L.H., Tomlinson J., Gonen M., Hochwald S.N., Brennan M.F., Klimstra D.S., Allen P.J. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO Classification system be simplified? *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (35): 5609–5615.
8. Hruban R., Bishop Pitman M., Klimstra D. Tumors of the pancreas. Washington: ARP, AFIP, 2007. 417 p.
9. Rindi G., Klöppel G., Alhman H., Caplin M., Couvelard A., de Herder W.W., Eriksson B., Falchetti A., Falconi M., Komminoth P., Körner M., Lopes J.M., McNicol A.M., Nilsson O., Perren A., Scarpa A., Scoazec J.Y., Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449 (4): 395–401. DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1.
10. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. 7th ed. West Sussex, UK: Chichester; NJ: Wiley-Blackwell, 2009. 310 p.
11. Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer, 2010. 648 p.
12. Fischer L., Kleeff J., Esposito I., Hinz U., Zimmermann A., Friess H., Büchler M.W. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br. J. Surg.* 2008; 95 (5): 627–635. DOI: 10.1002/bjs.6051.
13. Ekeblad S., Skogseid B., Dunder K., Oberg K., Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (23): 7798–7803. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0734.
14. Pape U.F., Jann H., Müller-Nordhorn J., Bockelbrink A., Berndt U., Willich S.N., Koch M., Röcken C., Rindi G., Wiedenmann B. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008; 113 (2): 256–265. DOI: 10.1002/cncr.23549.
15. La Rosa S., Klersy C., Uccella S., Dainese L., Albarello L., Sonzogni A., Doglioni C., Capella C., Solcia E. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum. Pathol.* 2009; 40 (1): 30–40. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.005.
16. Strosberg J.R., Cheema A., Weber J., Han G., Coppola D., Kvols L.K. Prognostic validity of a novel american joint committee on cancer staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (22): 3044–3049. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.1817.
17. Yang M., Zeng L., Zhang Y., Wang W.G., Wang L., Ke N.W., Liu X.B., Tian B.L. TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (12): e660. DOI: 10.1097/MD.0000000000000660.
18. Rindi G., Falconi M., Klersy C., Albarello L., Boninsegna L., Büchler M.W., Capella C., Caplin M., Couvelard A., Doglioni C., DelleFave G., Fischer L., Fusai G., de Herder W.W., Jann H., Komminoth P., de Krijger R.R., La Rosa S., Luong T.V.,

Pape U., Perren A., Ruzsniwski P., Scarpa A., Schmitt A., Solcia E., Wiedenmann B. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104 (10): 764–777.
DOI: 10.1093/jnci/djs208.

19. Scarpa A., Mantovani W., Capelli P., Beghelli S., Boninsegna L., Bettini R., Panzuto F., Pederzoli P., delleFave G., Falconi M. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod. Pathol.* 2010; 23 (6): 824–833.
DOI: 10.1038/modpathol.2010.58.

Статья поступила в редакцию журнала 17.06.2016.
Received 17 June 2016.