

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

© Т.Ш. Моргошия

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Моргошия Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: от теории к практическим рекомендациям // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 90–99. doi: 10.17816/PED9190-99

Поступила в редакцию: 15.12.2017

Принята к печати: 19.02.2018

В статье показано, что значительная часть нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы является нефункционирующими, то есть не секретируют в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды и вследствие этого не сопровождаются характерными клиническими проявлениями. К сожалению, нередко диагностический поиск начинается при выявлении отдаленных метастазов нейроэндокринных опухолей и развитии раковой кахексии. Отмечено, что диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы – крайне сложная задача, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты. В настоящее время единственным радикальным методом лечения функционирующих гормональных опухолей поджелудочной железы является хирургический. Симптоматическая терапия может рассматриваться лишь как этап предоперационной подготовки больного. Показанием к хирургическому лечению в этой ситуации наряду с неэффективностью консервативного лечения считается размер обнаруживаемых образований 2 см и более, что выступает фактором риска отдаленных метастазов. Подчеркнуто, что согласно современным воззрениям пациенты с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в 70–92 % случаев такие опухоли злокачественные, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию. Отмечено, что большие размеры опухолей не служат противопоказанием к операции, а если новообразование нефункционирующее и размером до 1 см, возможно кратковременное наблюдение. Любые опухоли, обнаруженные в области поджелудочной железы, должны быть вылушены либо, если это возможно, широко иссечены. В статье анализируется рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических методов, которые дают возможность значительно продлить жизнь, улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа; нейроэндокринные опухоли; желудочно-кишечный тракт; инсулинома; гастринома; ВИПома; клиническая картина; диагностика; дифференцировка; хирургическое лечение; консервативные методы лечения.

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS: FROM THEORY TO PRACTICAL RECOMMENDATIONS

© T.Sh. Morgoshiia

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Morgoshiia TSh. Neuroendocrine tumors of the pancreas: from theory to practical recommendations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):90-99. doi: 10.17816/PED9190-99

Received: 15.12.2017

Accepted: 19.02.2018

The article shows that a significant proportion of neuroendocrine tumors of the pancreas are non-functional, i.e., not secreting into the blood a variety of gastrointestinal hormones and polypeptides and as a result, not accompanied by typical clinical manifestations. Unfortunately, often the scan search starts in the detection of distant metastases of neuroendocrine tumors and development of cancer cachexia. Noted that the diagnosis of neuroendocrine tumors of the pancreas is a highly complex task, the solution of which depends on the choice of treatment and its remote results. Currently, the only radical method of treatment of hormonally functioning tumors of the pancreas is surgical. It is indicated that symptomatic therapy can be considered as a stage of preoperative preparation of the patient. The indication for surgical treatment in this situation, along with the ineffectiveness of conservative treatment is the size of detectable formations of 2 cm or more, which is a risk factor of distant metastases. Stressed that according to modern views of patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas are subject to surgical treatment. Given that in 70-92% of cases they are malignant, most often used distal or extensive pancreatoduodenal resection. Currently, noted that the large size of the tumors are

not a contraindication to surgery and if the tumor dormant, to 1 cm, the possibility of a short observation. Any tumors found in the pancreas, needs to be taken out of the context, or if it is possible – is widely excised. The article examines the rational and integrated use of modern Arsenal of surgical and therapeutic methods, which enable significantly prolong life, improve its quality in patients with metastatic forms of neuroendocrine tumors of the pancreas.

Keywords: pancreas; neuroendocrine tumor; gastrointestinal tract; insulinoma; gastrinoma; Vipoma; clinical picture; diagnosis; differentiation; surgical treatment; conservative methods of treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) на сегодняшний день являются одними из наиболее сложных и актуальных в современной онкологической эндокринологии. Возрастающий интерес к НЭО связан с тем, что показатель заболеваемости данной патологией значительно повысился в мире за последние 30–35 лет. I.M. Modlin et al. [39] показали увеличение заболеваемости НЭО за 30 лет более чем в 5 раз (от 1,09 случая на 100 000 населения в 1973 г. до 5,25 случая на 100 000 в 2004 г.), что, вероятно, связано с улучшением диагностических возможностей вследствие применения иммуногистохимических исследований и совершенствованием методов визуализации. Панкреатические НЭО представляют собой гетерогенную группу эпителиальных злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы (островков Лангерганса) [42, 44]. На их долю приходится примерно 2–5 % от общего числа опухолей поджелудочной железы (ПЖ), а частота развития составляет менее 1 случая на 100 тыс. населения в год [5]. Опухоли не обнаруживают различий в частоте развития в зависимости от пола пациентов и наблюдаются в различном возрасте с пиком заболеваемости в 30–60 лет. Следует отметить, что панкреатические НЭО имеют выраженную нейроэндокринную дифференцировку, которая проявляется особенностями морфологической структуры и иммуногистохимической экспрессией синаптофизина, а также в большинстве случаев хромогранина А. На сегодняшний день данная группа опухолей включает злокачественные высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН), которые называются «панкреатические нейроэндокринные опухоли» (ПанНЭО) и низкодифференцированные НЭН, которые объединяет термин «панкреатический нейроэндокринный рак» (карцинома) (ПанНЭР). ПанНЭО — это в основном медленно растущие новообразования с показателями общей 5-, 10- и 20-летней выживаемости 33, 17 и 10 % соответственно [5]. Подчеркнем, что хирургическое вмешательство на поджелудочной железе при НЭО значительно улучшает эти показа-

тели. Напротив, при агрессивном и быстрорастущем ПанНЭР продолжительность жизни пациентов редко превышает один год [3, 5]. Значительная часть НЭО ПЖ являются нефункционирующими, то есть не секретируют 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 (синдромальные) ПанНЭО. К ним относятся инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, ВИПомы и другие более редкие новообразования. В ряде случаев нефункционирующие опухоли обнаруживают случайно, и, по сути дела, они являются инциденталомой [7, 27]. Нефункционирующие (несиндромальные) ПанНЭО 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, имеющие диаметр менее 5 мм, обычно являются нефункционирующими и обозначаются как нейроэндокринные микроаденомы. По последним данным, нефункционирующие ПанНЭО составляют более 60 % от числа всех нейроэндокринных новообразований ПЖ [5].

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 — означает захват и декарбоксилирование предшественников аминов) для клеток, способных продуцировать нейронспецифические полипептидные гормоны и биогенные амины.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Считается, что определение биологического потенциала злокачественности НЭО представляет со-

бой наиболее сложную диагностическую проблему. В соответствии с современными представлениями, отраженными в классификациях WHO/ENETS/AJCC (2010) [33, 40], различная степень злокачественности этих опухолей (G1, G2, G3) основана на оценке морфологии и определении пролиферирующей фракции (уровня митотической активности и индекса Ki-67) [38].

В настоящее время опубликована четвертая редакция классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2017) эндокринных опухолей, в которую включена новая информация в отношении основных категорий ПанНЭН, системы градации, а также стадирования этих опухолей [35]. Система TNM-стадирования ПанНЭО, представленная в классификации ВОЗ (2017), соответствует 8-й редакции руководства по определению стадий злокачественных опухолей Американского объединенного комитета по онкологии (AJCC) / Международного противоракового союза (UICC) и согласуется с классификацией TNM, разработанной Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) [45, 46]. Добавим, что TNM-классификация ПанНЭР соответствует критериям для стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ [21].

Приводим международную классификацию ВОЗ 2010 года.

Международная классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по ВОЗ (2010) (D. Klimstra et al.) [32]

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

В этой классификации дополнительно введена градация (G1, G2 и G3) степени злокачественности панкреатических опухолей, основанная на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности (индекса пролиферации Ki-67) опухоли. Соответственно были выделены высокодифференциро-

ванные НЭО низкой степени злокачественности (NET G1 и G2) [23] и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточные и крупноклеточные) высокой степени злокачественности (NEC G3) [22]. Следует подчеркнуть, что карциноидные опухоли на сегодняшний день выделены в отдельную группу как серотонинпродуцирующие НЭО [11, 18]. В настоящее время термин «карциноид» используется для образований желудочно-кишечного тракта только как синоним высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1 вне зависимости от продукции серотонина [4, 17]. Приводим современную классификацию ВОЗ 2017 г. и градацию НЭН поджелудочной железы (табл. 1) [35].

Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по системе TNM по ENETS (G. Rindi et al., 2006) [45]

- TX — Опухоль не может быть оценена
- T0 — Нет признаков первичной опухоли
- T1 — Опухоль ограничена железой и менее 2 см

Таблица 1 (Table 1)

Классификация Всемирной организации здравоохранения (2017) и градация панкреатических нейроэндокринных новообразований
Classification of WHO (2017) and graduation of PAN of pancreas

Градация	Индекс Ki-67, %	Митотический индекс
Высокодифференцированные ПанНЭН: панкреатические НЭО		
ПанНЭО G 1	менее 3	менее 2
ПанНЭО G 2	3–20	от 2 до 20
ПанНЭО G 3	более 20	более 20
Низкодифференцированные ПанНЭН: панкреатический НЭР		
ПанНЭР G3	более 20	более 20
Мелкоклеточный тип	–	–
Крупноклеточный тип	–	–
Смешанные нейроэндокринные и не нейроэндокринные новообразования		
<p><i>Примечание.</i> Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке более 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения; митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (0,2 квадратного мм) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2 квадратных мм). Градация определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения. ПанНЭН — панкреатические нейроэндокринные новообразования; НЭО — нейроэндокринные опухоли; НЭР — нейроэндокринный рак</p>		

- 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 — Имеются метастазы в регионарных лимфоузлах
- M0 — Нет отдаленных метастазов
- M1 — Имеются отдаленные метастазы

Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по стадиям согласно ENETS (G. Rindi et al., 2006) [45]

Стадия	T	N	M
• I	T1	N0	M0
• IIА	T2	N0	M0
• IIВ	T3	N0	M0
• IIIА	T4	N0	M0
• IIIВ	Любое T	Любое N	M1

Согласно современным воззрениям все нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, имеющие клинические проявления (в виде синдромов, обусловленных продукцией специфических гормонов; повышения уровня гормонов в крови пациентов без клинических проявлений; в виде признаков наличия объемного образования в различных отделах ПЖ) и/или обнаруживаемые при помощи лучевых методов исследования (более 5 мм), являются злокачественными по своей биологии, так как они имеют высокий потенциал к метастазированию. Уместно подчеркнуть, что клиническое течение, проявления НЭО ПЖ могут быть более или менее злокачественными в зависимости от наличия продукции биологически активных веществ (гормонов и пептидов) и развития соответствующих синдромов. Более того, отметим, что высококодифференцированные нейроэндокринные опухоли и низкокодифференцированные (нейроэндокринные раки), 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 менее 5 мм, которые, как правило, обнаруживают случайно при аутопсии [27], то есть в клинической практике врачи с ними не сталкиваются. НЭО ПЖ также могут быть гормонально активными и нефункционирующими.

Этиология и патогенез злокачественных НЭО, как и других карцином, связаны с накоплением со-

матических 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 [7]. В настоящее время наиболее заметны успехи в области идентификации генетических детерминант множественных эндокринных неоплазий наследственного характера. В 10–20 % случаев высококодифференцированные ПанНЭО могут быть ассоциированы с генетически детерминированными наследственными синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазия первого типа (МЭН-I), синдром Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз первого типа, туберозный склероз, глюкагонклеточная дисплазия и неоплазия [5]. Нейроэндокринные опухоли могут возникать спорадически или как проявление наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН). Наибольшую известность получили мутации гена *МЭН-I*, лежащие в основе синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа (МЭН-I). Данный синдром является наследственным аутосомно-доминантным заболеванием с высокой степенью пенетрантности и характеризуется развитием аденом щитовидной железы, нейроэндокринных опухолей гастропанкреатодуоденальной зоны, а также опухолей гипофиза [6]. Например, в случае обнаружения мутации индивидуальный риск поражения паращитовидных желез составляет около 90 %, то есть в данном случае наблюдается исключительно высокая пенетрантность мутантного гена [7]. Отметим, что такие новообразования, как гастриномы, инсулиномы, пролактиномы, наблюдаются менее чем у половины носителей дефектов гена *МЭН-I* [4]. Отметим, что ген *МЭН-I* кодирует белок, участвующий в регуляции целостности клеточного генома.

Согласно последним данным для ПанНЭО характерны специфичные генетические нарушения, такие как мутации генов *MEN 1*, *DAXX* и *ATRX*, а также генов сигнального пути *mTOR TSC2*, *PTEN* и *PIK3CA*. Также добавим, что генетические нарушения в ПанНЭР значительно отличаются от тех, которые наблюдаются в ПанНЭО, и представлены в основном мутациями генов, вовлеченных в клеточный цикл, таких как *TP53*, *RBI* и *CDKN2A (p16)* [5]. Причиной синдрома множественных эндокринных неоплазий второго типа (МЭН-II), как правило, служит активация гена *RET*. Необходимо обратить внимание на необычность подобной си-

туации: известно, что в основе патогенеза наследственных опухолевых синдромов лежит не стимуляция функции онкогена, как в данном случае, а инактивирующее действие, мишенью которого выступает ген-супрессор.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Как правило, немалые трудности возникают при диагностике синдрома МЭН, частью которого является НЭО ПЖ [6]. Диагностические 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 [12].

На сегодняшний день рекомендуют следующий алгоритм диагностики НЭО [19]:

1-я ступень — анамнез, физикальное обследование, предположение о вероятности заболевания на основании клинических данных;

2-я ступень — лабораторная диагностика: исследование гормонального профиля — биохимическое исследование крови для определения уровня хромогранина А, серотонина, нейроспецифической эналазы, кальцитонина, а также специфических маркеров для различных типов НЭО (сывороточный кальций, паратгормон, панкреатический полипептид, пролактин у женщин, гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин и др.) и эктопических гормонов (адренокортикотропный гормон, соматостатин, нейротензин и др.). Исследование суточной мочи для определения экскреции метаболита серотонина 5-гидроксииндол-уксусной кислоты;

3-я ступень — инструментальная диагностика: для визуализации опухолей используют ультразвуковое исследование (УЗИ) [31], компьютерную (КТ) [1, 17] и магнитно-резонансную (МРТ) томографию [9], радиоизотопные методы исследования (в ряде сложных случаев рекомендуют селективную ангиографию надпочечников и позитронно-эмиссионную томографию), гастроскопию, колоноскопию, биопсию очагов поражения или операционную биопсию для получения образцов ткани опухоли. Топическая диагностика на предмет выявления аденом или гиперплазии эндокринной части возможных органов-мишеней (гипофиз, парашитовидные и поджелудочная железы, надпочечники);

4-я ступень — морфологическое изучение тканей опухоли и обязательное иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии маркеров нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин А и синаптофизин) и экзокринной дифференцировки (общий цитокератин 19, эпителиально-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 отметим методы диагностики, основанные на определении гормональной активности НЭО ПЖ. Чрескожно-чреспеченочная катетеризация воротной вены (ЧЧКВВ) была разработана в 70-х гг. XX в. Чувствительность метода достигает 85–100 %, и на него не влияют ни размер, ни расположение опухоли [13]. Как альтернатива ЧЧКВВ в 90-е гг. прошлого столетия разработали метод определения локализации инсулином — забор крови из печеночных вен после внутриаартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида. Артериально стимулированный забор крови (АСЗК) выполняют одновременно с проведением селективной ангиографии ПЖ (контрастное вещество вводят поочередно в гастродуоденальную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии). Чувствительность данной методики достигает 80–100 % [12]. Однако, в отличие от ЧЧКВВ, она лишена осложнений, которые могут возникнуть 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. В целях исключения синдрома МЭН-1 необходимо изучать гормональный профиль возможных органов-мишеней — гипофиза и парашитовидных желез (СТГ, АКТГ, пролактин, паратгормон).

В настоящее время функционирующие опухоли ПЖ принято делить на две группы: *ортоэндокринные*, секретирующие гормоны, свойственные физиологической функции островков, и *параэндокринные*, выделяющие гормоны, несвойственные им. К параэндокринным относятся также некоторые редкие опухоли, секретирующие другие пептиды и простагландины [17, 29].

Ортоэндокринные опухоли. *Инсулинома* — опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина и проявляющаяся гипогликемическим симптомокомплексом [2]. Ее типичные признаки характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 г.:

а) развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натощак или после физической нагрузки; б) снижение уровня сахара крови (ниже 2,2 ммоль/л) во время приступа; в) быстрое купирование 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» [12]. *Глюкагонома (опухоль Маллисона)* — опухоль из альфа-клеток островков Лангерганса, секретирующих глюкагон. Глюкагономы обычно достигают значительных размеров. В подавляющем большинстве случаев альфа-клеточные образования злокачественны. При глюкагономах развивается сложный симптомокомплекс, наиболее часто включающий дерматит, диабет, анемию и похудание [13].

Соматостатинома (дельта-клеточная опухоль островков Лангерганса) встречается крайне редко [12]. При ней часто отмечаются холелитиаз, сахарный диабет, диарея или стеаторея, гипохлоридрия, анемия, похудание. По-видимому, многие проявления опухоли представляют собой результат блокирующего действия соматостатина на ферментативную функцию ПЖ и секрецию других гормонов островками Лангерганса, вследствие чего этот симптомокомплекс иногда называют «ингибирующий синдром» [13].

Параэндокринные опухоли. *Гастронома (синдром Золлингера–Эллисона)* — опухоль из G-клеток, которые в физиологических условиях в ПЖ либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольших количествах только в слизистой оболочке крупных выводных протоков. В 1955 г. американскими хирургами Золлингером и Эллисоном был описан синдром, который получил название синдрома Золлингера–Эллисона (СЗЭ) с наличием характерного комплекса симптомов: тяжелой рецидивирующей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, гиперсекреторной активности слизистой оболочки желудка и эндокринных гастринпродуцирующих опухолей (ПЖ или иной локализации) [3, 43]. Характерным признаком для СЗЭ является диарея (до 30 раз в сутки), которая наблюдается примерно у половины пациентов. Если рН желудочного сока более 2,5, диагноз гастриномы можно исключить. Возникающие при этом осложнения (перфорации, кровотечения, стеноз пилорического отдела) — основная причина летальности [12].

ВИП-ома (синдром Вернера–Моррисона) — опухоль поджелудочной железы, которая продуцирует вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и составляет около 5 % всех гормонопродуцирующих опухолей *pancreas*. В 1958 г. Вернер и Моррисон описали синдром водной диареи у больного с не-

бета-клеточной опухолью ПЖ. Иногда заболевание называют панкреатической холерой [3].

Кортикотропинома — гормональная опухоль поджелудочной железы. Эктопическая секреция АКТГ-подобного гормона может наблюдаться во многих органах и тканях, в том числе и в ПЖ. Клинический симптомокомплекс при этом выражается глюкокортикоидным гиперкортицизмом [12].

Паратиринома — опухоль поджелудочной железы. Гиперкальциемия как ведущий признак эндокринных опухолей поджелудочной железы — явление редкое. Эктопическая секреция паратгормона при апудомах ПЖ окончательно не доказана, поскольку трудно решить, выступают ли проявления гиперпаратиреоза результатом опухоли ПЖ, или это составная часть множественной эндокринной неоплазии, которая нередко наблюдается при островковоклеточных новообразованиях [13].

В настоящее время морфологическая диагностика НЭО ПЖ невозможна без выполнения ИГХ-анализа, который 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 обнаруженного первичного очага [4]. 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 [4]. Для подтверждения эпителиальной природы НЭО используют ИГХ-окрашивание на кератины. Большинство НЭН демонстрируют положительную экспрессию при окрашивании антителами к панцитокератину (АЕ1/АЕ3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2) [36]. При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без установленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных ИГХ-маркера: CDX2 и TTF1 [34, 36]. В ряде последних работ представлены диагностические маркеры, которые дают возможность дифференцировать первичные опухоли органов желудочно-кишечного тракта и ПЖ: ISL1, PDX1, PAX6 и NESP55 [24, 36]. ИГХ-анализ белковых маркеров в настоящее время открывает широкие возможности не только для точной диагностики НЭО ПЖ, но и для изучения молекулярных особенностей данных новообразований, которые лежат в основе индиви-

дуального подхода к оценке прогноза заболевания и возможностей лекарственной терапии на основе препаратов направленного действия [24, 25].

Таким образом, клиническая диагностика НЭО основана на лабораторном подтверждении специфических для данных новообразований эндокринных синдромов и использовании современных методов визуализации для обнаружения первичного очага опухоли и метастазов. В сложных случаях применяют эндоваскулярные методы (ангиографию, исследование проб регионарной венозной крови, эффективность которых составляет 80–90 %), сцинтиграфию рецепторов соматостатина с индием-111-октреотидом (эффективность — 90 %, специфичность — 100 %), Somatostatin-Receptor-PRT: 68-Gallium-DOTATOK-PET/PETCT, позитронно-эмиссионную томографию C-11-5-HTP или C-11-L-допа (PET); FDG-PET [18]. Во время проведения интраоперационной ревизии, А.Ф. Черноусов и др. [20] обязательно выполняют УЗИ (ИОУЗИ), а при необходимости — эндоскопическую трансиллюминацию. При неопределенности 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 [20]. По данным А.Ф. Черноусова и др. [20], 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 НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время единственным радикальным и адекватным методом лечения при всех типах НЭО поджелудочной железы является хирургический [1, 8, 14, 26, 28, 41]. Терапия НЭО заключается в удалении первичного очага опухоли и метастазов [37]. Исключения могут составлять множественные гастриномы и нефункционирующие опухоли до 2 см [6]. Учитывая высокую частоту множественного поражения и незидиобластома ПЖ,

хирурги чаще вынуждены выполнять расширенные вмешательства при синдроме МЭН-I по сравнению со спорадическими опухолями. При необходимости хирургического лечения двух эндокринных органов многие авторы [2, 6, 12, 47] 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-I, принимая во внимание множественный характер поражения и незидиобластом. Большинство авторов отдают предпочтение резекции [1, 6, 8, 11, 12], которая составила 61 % от всех вмешательств [6]. Частота послеоперационных осложнений равнялась 30 %, общая летальность — 4,7 % [20]. Пятилетняя выживаемость пациентов с НЭО ПЖ составляет приблизительно 60–100 % при локализованных формах, 40 % — при местнораспространенном процессе, 25 % — при метастатическом процессе и 80 % — при всех стадиях заболевания [19]. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированными НЭО — около 10 мес. [19]. В случае МЭН-I рецидив клинических симптомов был отмечен у 16 % пациентов, 5-летняя выживаемость больных после радикальных и циторедуктивных вмешательств — 100 и 64 % соответственно [20]. Согласно современным воззрениям пациенты с нефункционирующими НЭО ПЖ подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев НЭО ПЖ являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию [6, 10, 19, 20]. Большие размеры опухолей не служат противопоказанием к операции и при необходимости выполняют панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), центральную резекцию или дистальную резекцию поджелудочной железы. При нефункционирующих злокачественных НЭО показана расширенная и даже комбинированная резекция ПЖ (с удалением соседних органов) [14, 17].

При распространенных опухолевых процессах, наличии метастазов и рецидивах НЭО для уменьшения массы опухоли используют циторедуктивные методы лечения: хирургическую резекцию опухоли, радиочастотную абляцию, эмболизацию и химиоэмболизацию метастазов в печени. При высокодифференцированных НЭО с индексом пролиферативной активности Ki-67 менее 3 % применяют аналоги соматостатина (АСС) и препараты интерферона. При высокодифференцированных эндокринных карциномах с Ki-67 от 3 до 20 % рекомендуются химиотерапия стрептозоцином с доксорубицином либо темодалом с капецитабином и применение

аналогов соматостатина для купирования карциноидного синдрома [15]. Перспективным направлением является изучение комбинированной терапии химиотерапевтическими и таргетными препаратами: темозоломид + эверолимус, FOLFOX + бевацизумаб, XELOX + бевацизумаб, циклофосфамид + сорафениб. Изучаются комбинации двух таргетных препаратов, например, сорафениб + эверолимус, пасиреотид + эверолимус, эверолимус + эрлотиниб и циксутумумаб + октреотид. В настоящее время проводятся исследования по применению фактора некроза опухолей (ФНО) и интерферона-гамма [16, 30]. Необходимо добавить, что для усиления антипролиферативного и антисекреторного эффекта НЭО с карциноидным синдромом используют комбинацию аналогов соматостатина и препаратов интерферона [19]. В процессе канцерогенеза нарушается регуляция этой системы и клетка подвергается злокачественной трансформации [19, 25]. На сегодняшний день химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО, а также при опухолях, резистентных к другим видам лечения [15, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение на сегодняшний день остается методом выбора и единственным способом, дающим возможность добиться выздоровления. Перспективы лечения больных с нерезектабельными НЭО связаны в первую очередь с применением препаратов таргетного действия. Они позволят разрабатывать программы своевременной ранней активной персонифицированной терапии НЭО ПЖ. Итак, рациональное и комплексное использование современного арсенала оперативных и терапевтических методов дает возможность значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева Н.Н., Савинов И.П., Коханенко Н.Ю. Трудности дифференциальной диагностики рака головки поджелудочной железы и хронического псевдотуморозного панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2003. – Т. 8. – № 2. – С. 181. [Artem'yeva NN, Savinov IP, Kokhanenko NYu. Trudnosti differentsial'noy diagnostiki raka golovki podzheludochnoy zhelezy i khronicheskogo psevdotumornoznogo pankreatita. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2003;8(2):181. (In Russ.)]
2. Бойко Н.И., Павловский М.П., Кеминь Р.В. Апудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных // *Современные аспекты хирургической эндокринологии*. – Харьков, 2011. – С. 51–55. [Bojko NI, Pavlovskij MP, Kemin' RV. Apudomy podzheludochnoy zhelezy. *Sovremennye podhody k metodam diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh. Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii*. Har'kov; 2011. P. 51-55. (In Russ.)]
3. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М.: Литтера, 2007. – 104 с. [Gorbunova VA, Orel NF, Egorov GN, Kuz'minov AE. *Vysokodifferencirovannye nejroehndokrinnye opuholi (karcinoidy) i nejroehndokrinnye opuholi podzheludochnoy zhelezy*. Moscow: Littera; 2007. 104 p. (In Russ.)]
4. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 52–60. [Delektorskaya VV. *Neuroendocrine tumors of the digestive system: pathologic and molecular characteristics. Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2015;2(1):52-60. (In Russ.)]
5. Делекторская В.В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017) // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 104–108. [Delektorskaya VV. *Pancreatic neuroendocrine tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2017;4(3):104-108. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-104-108.
6. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А., и др. Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15. – № 3. – С. 25–30. [Egorov AV, Musaev GK, Kondrashin SA, et al. *Diagnostika i lechenie bol'nykh s neuroendokrinnyimi opukholyami podzheludochnoy zhelezy pri syndrome mnozhestvennoy endokrinnoy neoplazii 1-go tipa. Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010;15(3):25-30. (In Russ.)]
7. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // *Практическая онкология*. – 2005. – Т. 6. – № 4. – С. 202–205. [Imyanitov EN. *Epidemiologiya i biologiya nejroehndokrinnykh opuholej. Prakticheskaya onkologiya*. 2005;6(4):202-205. (In Russ.)]
8. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н., Черемисин В.М., и др. Трудности дифференциальной диагностики нефункционирующих нейроэндокринных опухолей и экзокринного рака поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15. – № 3. – С. 31–38. [Kokhanenko NYu, Artem'eva NN,

- Cheremisin VM, et al. Difficulties in differential diagnosis of non-functioning neuroendocrine tumors and exocrine carcinoma of the pancreas. *Annaly hirurgicheskoj gepatologii*. 2010;15(3):31-38. (In Russ.)]
9. Коханенко Н.Ю., Луговой А.Л., Данилов С.А., и др. Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 62–68. [Kohanenko NYu, Lugovoj AL, Danilov SA, et al. Features of pathogenesis, clinical course and diagnosis of acute cholecystitis of patients with decompensated cardiovascular diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(4):62-68. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED6462-68.
 10. Коханенко Н.Ю., Павелец К.В., Радионов Ю.В., и др. Исследование качества жизни пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции и панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника в разные сроки после операции // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 48–51. [Kohanenko NYu, Pavelec KV, Radionov YuV, et al. Quality of life after Whipple pancreatoduodenectomy and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a comparative study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(3):48-51. (In Russ.)]
 11. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование // Хирургия. – 2012. – № 6. – С. 4–8. [Kubyshkin VA, Kochatkov AV, Konstantinova MM, Kriger AG. Neuroendokrinnaya neoplaziya podzheludochnoy zhelezy: terminologiya, klassifikatsiya i stadirovaniye. *Khirurgiya*. 2012;(6):4-8. (In Russ.)]
 12. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М.: Медицина, 2010. – 208 с. [Kuzin NM, Egorov AV. Neiroehndokrinnye opuholi podzheludochnoj zhelezy. Moscow: Medicina; 2010. 208 p. (In Russ.)]
 13. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей. – М.: Практическая медицина, 2011. – 224 с. [Kehplin M, Kvols L. Handbook of Neuroendocrine Tumors: Their Current and Future Management. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2011. 224 p. (In Russ.)]
 14. Майстренко Н.А., Ромашенко Л.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С. 262–265. [Majstrenko NA, Romashchenko LN, Lysanyuk MV. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya neiroehndokrinnih opuholej podzheludochnoj zhelezy. *Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii*. Har'kov; 2011: P. 262-265. (In Russ.)]
 15. 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. – С. 37–44. [Markovich AA, Orel NF, Polozkova SA, Gorbunova VA. Neuroendokrinnyye opukholi zheludochno-kishechnogo trakta i podzheludochnoy zhelezy. Printsipy sistemnoy terapii (opyt lecheniya). *Sovremennaya onkologiya*. 2011;(3):37-44. (In Russ.)]
 16. Орел Н.Ф., Маркович А.А. Возможности таргетной терапии при лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Современная онкология. – 2010. – № 3. – С. 57–61. [Orel NF, Markovich AA. Vozmozhnosti targetnoy terapii pri lechenii neyroendokrinnikh opukholej zheludochno-kishechnogo trakta i podzheludochnoy zhelezy. *Sovremennaya onkologiya*. 2010;(3):57-61. (In Russ.)]
 17. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 120. – № 5. – С. 12–17. [Pinskiy SB, Beloborodov VA, Batoroyev YuK, Dvornichenko VV. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Sib medits zhurnal*. 2013;120(5):12-17. (In Russ.)]
 18. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с. [Simonenko VB, Dulin PA, Makanin MA. Neuroendokrinnyye opukholi. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 240 p. (In Russ.)]
 19. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 8. – С. 5–14. [Simonenko VB, Dulin PA, Makanin MA. Possibilities for targeted therapy of neuroendocrine tumours. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(8):5-14. (In Russ.)]
 20. 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. – С. 13–19. [Chernousov AF, Egorov AV, Musaev GH. Neiroehndokrinnyye opuholi podzheludochnoj zhelezy: 30-letnij opyt kliniki fakul'tetskoj hirurgii im. N.N. Burdenko. *Hirurgiya*. 2013;(7):13-19. (In Russ.)]
 21. Bergsland EK, Woltering EA, Rindi G, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8th end. FJCC Cancer Staging Manual. Chicago: Springer; 2017. P. 407–419.
 22. Bosman F. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
 23. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for NETs. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):153-162.
 24. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(9). pii: 201359.

25. De Dosso S, Grande E, Barriuso J, et al. 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.
26. Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(3):299-311. doi: 10.1007/s00423-011-0741-7.
27. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):153-163. doi: 10.1530/ERC-13-0125.
28. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):8-21.AL.
29. Halperin DM, Kulke MH. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(1):119-131.
30. Hobday TJ, Qin R, Reidy DL, et al. 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.
31. Kim MK. Endoscopic Ultrasound in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gut Liver.* 2012;6(4):405-410. doi: 10.5009/gnl.2012.6.4.405.
32. Klimstra D, Arnold R, Capella C. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon; 2010. P. 322-326.
33. Kloppel G, Rindi G, Perren A, et al. 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: 10.1007/s00428-010-0924-6.
34. Leteurtre E. Pathologic diagnostic for a primary of metastatic neuroendocrine tumor. *Ann Pathol.* 2011;31(5 Suppl):79-80.
35. Liyod RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
36. Marchevsky AM, Gupta R, Balzer B. Diagnosis of metastatic neoplasms: a clinicopathologic and morphologic approach. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(2):194-206.
37. Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D, et al. 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):123-34. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027.
38. McCall CM, Shi C, Cornish TC, et al. 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):1671-7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000089.
39. Modlin IM, Lye KD, Kidd MA. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-959. doi: 10.1002/cncr.11105.
40. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. 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;17:909-918. doi: 10.1677/ERC-10-0152.
41. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl7):124-130.
42. 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.
43. Ojeaburu JV, Ito T, Crafa P, et al. Mechanism of acid hypersecretion postcurative gastrinoma resection. *Dig Dis Sci.* 2011;56:139-154. doi: 10.1007/s10620-010-1234-1.
44. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol.* 2014;25(1):65-79. doi: 10.1007/s12022-013-9295-2.
45. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449:395-401. doi: 10.1007/s00428-006-0250-1.
46. Rindi G, Falconi M, Klersy C. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: Staging Manual. Chicago: Springer; 2017. P. 407-419.
47. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103:169-174. doi: 10.1002/jso.21773.

◆ Информация об авторе

Темури Шахроевич Моргошия — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: temom1972@mail.ru.

◆ Information about the author

Temuri Sh. Morgoshiia — MD, PhD, Assistant Professor, Professor A.A. Roussanov Department, Faculty of Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: temom1972@mail.ru.