

*Т.Ш. Моргошья*

## **Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные подходы к лечению**

ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

Представлен обзор литературы по современным проблемам классификации, диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Значительная часть нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются нефункционирующими, т.е. не секретирующими в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды и вследствие этого не сопровождающимися характерными клиническими проявлениями. Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы является крайне сложной задачей, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты. В настоящее время единственным радикальным и адекватным методом лечения функционирующих гормональных опухолей поджелудочной железы является хирургический. Пациенты нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы подлежат хирургическому лечению. 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, инсулинома, гастринома, ВИПома, клиническая картина, диагностика, хирургическое лечение, консервативные методы лечения

### **Введение**

Вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) 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 (ПанНЭО) 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, а частота развития составляет менее 1 случая на 100 тыс. населения в год [4]. Опухоли не демонстрируют различий в частоте развития в зависимости от пола пациентов и наблюдаются в различном возрасте с пиком заболеваемости в 30 – 60 лет. Следует отметить, что ПанНЭО имеют выраженную нейроэндокринную дифференцировку, которая проявляется особенностями морфологической структуры и экспрессией синаптофизина, а также в большинстве случаев хромогранина А. 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 являются в основном медленно растущими новообразованиями с показателями общей 5-, 10- и 20-летней выживаемости 33, 17 и 10% соответственно [4]. Хирургическое вмешательство на поджелудочной железе при НЭО значительно улучшает эти показатели. Напротив, при агрессивном и быстро растущем ПанНЭР продолжительность жизни пациентов редко превышает 1 год [2, 4].

Значительная часть НЭО ПЖ являются нефункционирующими, т.е. не секретирующими в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды и вследствие этого не сопровождающимися характерными клиническими проявлениями. Опухоли, ассоциированные с клиническими синдромами, вызванными аномальной продукцией гормонов, рассматривают

как функционирующие (синдромальные) ПанНЭО. К ним относятся инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, ВИПома и другие более редкие новообразования. В ряде случаев нефункционирующие опухоли обнаруживаются случайно, и является по сути дела инциденталомой [6, 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 [4].

История изучения НЭО насчитывает более 110 лет. В 1907 году 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 нейрон-специфические полипептидные гормоны и биогенные амины.

**Классификация.** Считается, что определение биологического потенциала злокачественности НЭО считается наиболее сложной диагностической проблемой. 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 поджелудочной железы [21].

**Приводим эти классификации:**

Международная классификация НЭО ПЖ по ВОЗ (2010) (D. Klimstra et al.) [32]

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома

Нейроэндокринная опухоль (NET)

NET G1

NET G2

Нефункционирующая NET G1, G2

Нейроэндокринная карцинома (NEC)

Крупноклеточная NEC

Мелкоклеточная NEC

Серотонинпродуцирующая NET (карциноид)

Гастронома

Глюкагонома

Инсулинома

Соматостатинома

ВИПома

Соответственно, были выделены высокодифференцированные 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 [10, 17]. В настоящее время термин «карциноид» используется для образований желудочно-кишечного тракта только как синоним высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1, причем, вне зависимости от продукции серотонина [3, 16].

**Классификация ВОЗ (2017) и градация ПанНЭН поджелудочной железы [35]**

**Grade      Индекс Ki-67, %      Митотический индекс**

**Высокодифференцированные ПанНЭН: панкреатические НЭО**

1. ПанНЭО G1      менее 3      менее 2

2. ПанНЭО G 2      3-20      от 2 до 20

3. ПанНЭО G 3      более 20      более 20

Низкодифференцированные ПанНЭН: панкреатический НЭР

ПанНЭР G3      более 20      более 20

Мелкоклеточный тип      --      --

Крупноклеточный тип      --      --

Смешанные нейроэндокринные ненейроэндокринные новообразования

**Примечание.** 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 мм<sup>2</sup>) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 полях (2 мм<sup>2</sup>). Grade определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

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

**Классификацию НЭО ПЖ 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
- T2 – Опухоль ограничена железой и размером 2-4 см
- T3 – Опухоль ограничена железой и более 4 см или прорастает в ДПК 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 НЭО ПЖ по стадиям согласно ENETS (G.Rindi и соавт., 2006): [45]**

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIБ	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	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 выявляемые при помощи лучевых методов исследования (более 5 мм), являются злокачественными по своей биологии, так как они имеют высокий потенци-

ал 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 нейроэндокринные опухоли и низкодифференцированные (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, выявляются случайно при аутопсии [27], т.е. в клинической практике врачи с ними не сталкиваются. НЭО ПЖ также могут быть гормонально-активными и нефункционирующими.

**Этиология и патогенез** злокачественных НЭО 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]. Наиболее заметными являются успехи в области идентификации генетических детерминант множественных эндокринных неоплазий наследственного характера. Примечательно, что гены, зародышевые мутации, в которых были выявлены при изучении семейных раков, играют ключевую роль и в патогенезе спорадических опухолей. Следует подчеркнуть, что носительство герминальной мутации (мутации в половых клетках) является единственным известным фактором, увеличивающим риск нейроэндокринного новообразования. Внешние факторы, такие как алкоголь, курение, производственные вредности, не влияют на развитие новообразований данной группы.

В 10 – 20% случаев высокодифференцированные ПанНЭО могут быть ассоциированы с генетически детерминированными наследственными синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазия первого типа (МЭН-I), синдром фон Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоз первого типа, туберозный склероз, глюкогон-клеточная дисплазия и неоплазия [4]. Синдром множественных эндокринных неоплазий I типа (МЭН-I) является наследственным, аутосомно-доминантным заболеванием с высокой степенью

пенетрантности и характеризуется развитием аденом щитовидной железы, нейроэндокринных опухолей гастропанкреатодуоденальной зоны, а также опухолей гипофиза [5]. Например, в случае обнаружения мутации индивидуальный риск поражения паращитовидных желез составляет около 90%, то есть в данном случае наблюдается исключительно высокая пенетрантность мутантного гена [6]. Такие новообразования, как гастриномы, инсулиномы, пролактиномы, наблюдаются менее чем у половины носителей дефектов гена МЭН-I [3]. Следует еще раз отметить, что мутации в гене МЭН-I выявляются не только в семейных случаях неоплазий, но и в качестве соматического события в спорадических нейроэндокринных новообразованиях. Важно подчеркнуть, что идентификация носителей гена МЭН-I необходима исключительно для организации мер по ранней диагностике опухолей; профилактические хирургические вмешательства при синдроме множественных эндокринных неоплазий первого типа не проводятся [6].

Согласно последним данным для ПанНЭО характерны специфические генетические нарушения, такие как мутации генов MEN I, DAXX и ATRX, а также генов сигнального пути mTOR, TSC2, PTEN и PIK3CA. 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, RB1 и CDKN2A (p16) [4].

Причиной синдрома множественных эндокринных неоплазий второго типа (МЭН-II), 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 данном случае, а инактивирующее действие, мишенью которого является ген-супрессор. Наиболее характерная черта синдрома МЭН-II – частая встречаемость у пациентов медуллярных карцином щитовидной железы. Помимо гена RET, синдром МЭН-II может инициироваться мутациями в генах VHL, SDHD и SDHB [6].

**Клиника и диагностика.** Перед врачами, занимающимися проблемами диагностики и лечения НЭО, стоят три последовательно решаемые задачи: а) установление синдромного диагноза (при функционирующей опухоли); б) проведение топической диагностики; в) определение лечебной тактики. Как правило, немалые трудности возникают при диагностике синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН), частью которого является НЭО поджелудочной железы [5]. Диагностические возможности боль-

шинства современных методов дооперационной топической диагностики превышают 50-60%, а различные сочетания их комбинированного применения позволяют локализовать до 80-95% НЭО и их отдаленных метастазов [11].

На сегодняшний день рекомендуется следующий алгоритм диагностики НЭО [18]:

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 (адренокортикотропного гормона, соматостатина, нейротензина и др.). Показано и исследование суточной мочи для определения экскреции метаболита серотонина 5-гидрооксииндол-уксусной кислоты;

3-я ступень – инструментальная диагностика: для визуализации опухолей используют ультразвуковое исследование (УЗИ) [31], компьютерную (КТ) [16] и магнитно-резонансную (МРТ) томографию [8], радиоизотопные методы исследования (в ряде сложных случаев рекомендуют использовать селективную ангиографию надпочечников и позитронно-эмиссионную томографию), гастроскопию, колоноскопию, биопсию очагов поражения или операционную биопсию для получения образцов ткани опухоли. Проводится также топическая диагностика на предмет выявления аденом или гиперплазии возможных «органов-мишеней» (гипофиз, паращитовидные 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 экспрессию специфических маркеров (гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин, соматостатин и др.). Проллиферативный потенциал НЭО необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67.

Отдельно отметим методы диагностики, основанные на определении гормональной активности НЭО ПЖ. Чрескожно-чреспеченочная катетеризация воротной вены (ЧЧКВВ), разработана в 70-х годах XX века. Чувствительность метода достигает 85-100% и на нее не влияют ни

размер, ни расположение опухоли [12]. Как альтернативу ЧЧКВВ, в 90-годы прошлого столетия разработали метод определения локализации инсулинОм – забор крови из печеночных вен после внутриаптериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида. Аптериально-стимулированный забор крови (АСЗК) выполняется одновременно с проведением селективной аптериографии поджелудочной железы (контрастное вещество вводится поочередно в гастродуоденальную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии). Чувствительность данной методики достигает 80-100% [11]. Однако, в отличие от ЧЧКВВ, она лишена осложнений, которые могут возникнуть при пункции печени (кровотечение, гематома, повреждение внутрпеченочных 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 паращитовидных желез (СТГ, АКТГ, пролактин, паратгормон). В случае подозрения 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 [20].

В настоящее время функционирующие опухоли поджелудочной железы 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 [16, 29].

**Ортоэндокринные опухоли.** *Инсулинома* - опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется гипогликемическим симптомокомплексом [1]. Ее типичные признаки характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 году: а) развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натошак 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» [11].

*Глюкагонома (опухоль Маллисона)* – опухоль из альфа-клеток островков Лангерганса, секретирующая 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 [12].

*Соматостатинома (дельта-клеточная опухоль островков Лангерганса)* - встречается крайне редко [11]. При ней часто отмечаются холелитиаз, сахарный диабет, диарея или стеаторея, гипохлоридрия, анемия, похудание. По-видимому, многие проявления опухоли являются результатом блокирующего действия соматостатина на ферментативную функцию поджелудочной железы и секрецию других гормонов островками Лангерганса, вследствие чего этот симптомокомплекс иногда называют «ингибирующий синдром» [12].

**Параэндокринные опухоли.** *Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона)* - опухоль из G-клеток, которые в физиологических условиях в поджелудочной железе либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольших количествах только в слизистой оболочке крупных выводных протоков. Данный тип НЭО занимает второе место по частоте среди всех гормонально-активных новообразований поджелудочной железы уступая первое место лишь инсулиноме [2]. В 1955 году американскими хирургами Золлингером и Эллисоном был описан синдром, получивший их имя (СЗЭ) с наличием характерного комплекса симптомов: тяжелой рецидивирующей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, гиперсекреторной активности слизистой оболочки желудка и эндокринных гастрин-продуцирующих опухолей (ПЖ или иной локализации) [2, 43]. Характерным признаком 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 [11].

*ВИПома (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 [2].

*АКТГ – продуцирующая гормональная опухоль поджелудочной железы.* Эктопическая секреция АКТГ-подобного гормона может наблюдаться во многих органах и тканях, в том числе и в поджелудочной железе. Клинический симптомокомплекс при этом выражается гиперкортицизмом [11].

*Паратириннома* как опухоль поджелудочной железы. Гиперкальциемия как ведущий признак эндокринных опухолей поджелудочной железы – явление редкое. Эктопическая секреция паратгормона при аденомах ПЖ окончательно не доказана, поскольку трудно решить, являются ли проявления гиперпаратиреоза результатом опухоли ПЖ или это составная часть множественной эндокринной неоплазии, которая нередко наблюдается при островковоклеточных новообразованиях [12].

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 выявленного первичного очага [3]. 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 НЭО [3]. Для подтверждения эпителиальной природы НЭО используют ИГХ-окрашивание на кератины. Большинство НЭО 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 выявленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных ИГХ-маркера: CDX2 и TTF1 [34, 36]. В ряде последних работ представлены представлены диагностические маркеры, которые дают возможность дифференцировать первичные опухоли органов желудочно-кишечного тракта и ПЖ: ISL1, PDX1, PAX6 и NESP55 [24, 36]. Вместе с тем ИГХ-верификация отдельных специфических пептидных гормонов также может оказаться полезной для определения первичной локализации опухоли. 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 индивидуального подхода к оценке прогноза заболевания и возможностей лекарственной терапии на основе препаратов направленного действия [24, 25].

Таким образом, резюмируя, следует отметить, что 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 80-90%), скintiграфию рецепторов соматостатина с индием-111-октреотидом (эффективность 90%, специфичность 100%), Somatostatin-Receptor-PRT: 68-Gallium-DOTA-ТОК-РЕТ/РЕТСТ, позитронно-эмиссионную томографию С-11-5-НТР или С-11-L-dopa (РЕТ); FDG-РЕТ) [18]. Во время проведения интраоперационной ревизии, А.Ф. Черноусов и соавт. [20] обязательно выполняют интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ), а при необходимости эндоскопическую трансиллюминацию. При неясности прогноза проводят биопсию образований поджелудочной железы 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 параситовидных желез, при необходимости их скintiграфию и КТ надпочечников [20].

По данным А.Ф. Черноусова и соавт. [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 гиперинсулизме, 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 [7, 13, 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 [5]. 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 [1, 5, 11, 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-1, учитывая множественный характер поражения и незидиобластома. Большинство авторов отдают предпочтение резекции [5, 7, 10, 11], которая составила 61% от всех вмешательств [5]. Частота послеоперационных осложнений составила 30%, общая летальность – 4,7% [20].

Пятилетняя выживаемость пациентов с НЭО ПЖ составляет приблизительно 60 – 100% при локализованных формах, 40% – при местно-распространенном процессе, 25% – при метастатическом процессе и 80% – при всех стадиях заболевания [18]. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированными НЭО составляет около 10 мес. [18]. В случае МЭН-1 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 они являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию [5, 9, 20]. Большие размеры опухолей не являются противопоказанием к операции: при необходимости *выполняют панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), центральную резекцию или дистальную резекцию поджелудочной железы*. При нефункционирующих злокачественных НЭО показаны *расширенная и даже комбинированная резекция ПЖ (с удалением соседних органов)* [11, 13, 16].

В согласительных рекомендациях ENETS по ведению больных с НЭО желудочно-кишечного тракта (функционирующие НЭО поджелудочной железы (2012) [19]) Отмечается, что хирургическое лечение показано при НЭО ПЖ, особенно для опухолей G1 и G2, даже в случае наличия метастазов в печень или/и лимфоузлы. В случае функционирования опухоли перед процедурой должны быть назначены аналоги соматостатина (АСС) для предупреждения криза. Циторедук-

тивные операции, метод альтернативной логорегионарной терапии, особенно применимы для пациентов с некупирующимся карциноидным синдромом, рефрактерной инсулиномой, глюкагономой или ВИПомой, а также у пациентов с нефункционирующими НЭО без прогрессии 6 мес. В ретроспективных исследованиях было показано, что общая выживаемость выше в случае удаления печеночных метастазов. Трансплантация печени в целом не рекомендуется, но может быть выбрана как опция только для отдельных пациентов с карциноидным синдромом или другими функционирующими опухолями при множественных метастазах печени при рефрактерности к системной терапии. Принципы селекции: высокодифференцированные НЭО, низкий уровень билирубина, отсутствие метастазов в других органах. Циторедуктивная хирургия показана отдельным пациентам с функционирующими НЭО с преимущественным поражением печени, что улучшает контроль синдрома. Системная терапия АСС (НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага) рекомендуется для контроля карциноидного синдрома. Аналоги соматостатина (АСС) – первая линия терапии. Консенсусным соглашением является использование АСС для НЭО ПЖ, если принимать во внимание результаты исследования CLARINET. При этом НЭО ПЖ предпочтительным является использование ланреотида, данных по эффективности октреотида недостаточно.

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 опухолях с Ki-67 от 3 до 20% рекомендуются химиотерапия стрептозоцином с доксорубицином либо темодалом с капецитабином и применение аналогов соматостатина для купирования карциноидного синдрома [14]. 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 некоторые другие. В настоящее время проводятся исследования по применению фактора некроза опухолей (ФНО) и интерферона-гамма [15, 30]. 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 [18].

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 [18, 25]. Химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО, а также при опухолях, резистентных к другим видам лечения [14, 17].

### Заключение

Таким образом, основными лечебными задачами при НЭО ПЖ являются: удаление первичной опухоли, торможение опухолевого роста, подавление избыточной продукции соответствующих гормонов и гормоноподобных факторов, улучшение качества жизни пациентов. 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. 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. 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.
2. 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.

3. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 52 – 60.
4. 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.
5. 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.
6. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6. – № 4. – С. 202 – 205.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М.: Медицина, 2010. – 208 с.
12. Эплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли. – Руководство для врачей.: Практическая медицина, 2011. – 224 с.
13. Майстренко Н.А., Ромащенко Л.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С. 262 – 265.
14. 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.
15. 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.
16. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Сиб. медиц. журнал. – 2013. – № 5. – С. 12 – 17.
17. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.

18. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // Клиническая медицина. – 2014. – № 8. – С. 5 – 14.
19. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Robert T. Jensen, Guillaume Cadiot, Maria L. Brandi, Wouter W. de Herder, Gregory Kaltsas, Paul Komminoth, JeanYves Scoazec, Ramon Salazar, Alain Sauvanet, Reza Kianmanesh и др. участники согласительной конференции в Барселоне Neuroendocrinology, 2012. – Т. 95. – С. 98–119.
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.
21. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G. et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8 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 D.L., Baum R.P. Standard imaging techniques for NETs // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2011. – Vol. 40 (1). – P. 153 – 162.
24. Cives M., Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Oncology (Williston Park). – 2014. – Vol. 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. – Vol. 32(3-4). – P. 465-477.
26. Fendrich V., Bartsch D.K. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors // Langenbecks Arch. Surg. – 2011. – Vol. 396 (3). – P. 299 – 311.
27. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature // Endocr. Relat. Cancer. – 2014. – Vol. 21(3). – P. 153-163.
28. Frilling A., Modlin I.M., Kidd M. et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15(1). – P. 8-21.AL
29. Halperin D.M., Kulke M.H. Management of pancreatic neuroendocrine tumors // Gastroenterol Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 41(1). – P. 119-131.
30. Hobday T.J., Qin R., Reidy D.L., 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. – Vol. 33(14). – P. 1551-1556.
31. Kim M.K. Endoscopic Ultrasound in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors // Gut Liver. – 2012. – Vol. 6(4). – P. 405-410.
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. – Vol. 456(6). – P. 595 – 597.
34. Leteurtre E. Pathologic diagnostic for a primary of metastatic neuroendocrine tumor // Ann. Pathol. – 2011. – Vol. 31(5 Suppl). – S. 79 – 80.
35. Lioyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs // 4 end. Lyon: IARC Press, 2017.
36. Marchevsky A.M., Gupta R., Balzer B. Diagnosis of metastatic neoplasms: a clinicopathologic and morphologic approach // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2010. – Vol. 134(2). – P. 194 – 206.
37. Mayo S.C., Herman J.M., 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. – Vol. 216(1). – P. 123-134.
38. McCall C.M., Shi C., Cornish T.C., 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. – Vol. 37(11). – P. 1671-1677.
39. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 934 – 959.
40. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K. et al. Gastroentero pancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuro endocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters // Endocr. Relat. Cance r. – 2010. – Vol. 17. – P. 909-918.
41. berg 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. – Vol. 23 (Suppl7). – P. 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. – Vol. 18(1). – P. 143.
43. Ojeburu J.V., Ito T., Crafa P. et al. Mechanism of acid hypersecretion postcurative gastrinoma resection // Dig. Dis. Sci. – 2011. – Vol. 56. – P. 139 – 154.
44. Reid M.D., Balci S., Saka B., Adsay N.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies // Endocr. Pathol. – 2014. – Vol. 25(1). – P. 65 – 79.
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. – Vol. 449. – P. 395 – 401.
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 Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. et al. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution // J. Surg. Oncol. 2011. – Vol. 103. – P. 169-174.

Поступила в редакцию 29.09.2017 г.

*T. SH. Morgoshiia*

**Neuroendocrine tumors of the pancreas:  
etiology, pathogenesis, diagnosis, and current  
treatment approaches**

FSBI HPE «SPb SPMU» MOH Russia, St. Petersburg

**Summary.** The overview of literature on modern classification issues, diagnostics and treatments of neuroendocrinal tumors of a pancreas is provided. According to modern views all neuroendocrinal tumors of a pancreas having clinical manifestations (in the form of the syndromes caused by products of specific hormones; increases in level of hormones in blood of patients without clinical manifestations; in the form of signs of existence of volume education in various departments of PZh) and/or the researches (more than 5 mm) revealed by means of beam methods are malignant in the biology as they have high potential to innidiation. In article it is shown that a considerable part of neuroendocrinal tumors of a pancreas are nonfunctioning, i.e. not cosecreting various gastrointestinal hormones and polypeptides in blood and thereof not followed characteristic clinical manifestations. It is noted that diagnostics of neuroendocrinal tumors of a pancreas is extremely difficult task on which solution the choice of a method of treatment and its long-term results depends. Now the only radical and adequate method of treatment of the functioning hormonal tumors of a pancreas is surgically. According to modern literary data patients nonfunctioning neuroendocrinal tumors of a pancreas are subject to surgical treatment. Apply an extensive distal or pankreatoduodenalny resection more often. Now the big sizes of tumors are not a contraindication to operation. The relevance of optimization of a medical and diagnostic algorithm for improvement of results of treatment of these new growths is emphasized. Rational and complex use of a modern arsenal of surgical and therapeutic methods which give the chance considerably to prolong life, to improve its quality at patients with metastatic forms of neuroendocrinal tumors of a pancreas is analyzed.

**Keywords:** pancreas, neuroendocrinal tumors, insulinoma, gastrinoma, Vipoma, clinical picture, diagnostics, surgical treatment, conservative methods of treatment