

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

DOI: 10.17691/stm2019.11.3.10

УДК 616–006.48:616.37–089.87

Поступила 12.02.2019 г.



Д.М. Кучин, к.м.н., хирург-онколог онкологического отделения клинической больницы №1¹;

А.А. Серегин, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения¹;

В.Е. Загайнов, д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии²;

главный специалист по хирургии¹

¹Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, ул. Ильинская, 14, Н. Новгород, 603109;

²Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005

Цель исследования — оценка эффективности комбинированного лечения высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по материалам специализированного центра.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 40 пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Всем больным было выполнено хирургическое удаление первичной опухоли. У 14 человек были диагностированы метастазы в печень (IV стадия), 12 больным в послеоперационном периоде проведены курсы химиоэмболизации печеночной артерии, из них у 10 был высокодифференцированный рак.

Результаты. Хорошие показатели выживаемости пациентов с IV стадией заболевания (n=12) сопоставимы с показателями в группе больных с III стадией (n=6) при условии высокой дифференцировки опухоли и проведения курсов внутриартериальной химиоэмболизации печеночной артерии. У пациентов с низкодифференцированными нейроэндокринными опухолями (n=7), несмотря на активную тактику, в короткие сроки наступала прогрессия с отсутствием годовой выживаемости после операции.

Заключение. При высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы необходимо применять агрессивную хирургическую тактику, несмотря на наличие метастатического поражения. При низкодифференцированных нейроэндокринных образованиях хирургическая тактика демонстрирует неудовлетворительные отдаленные результаты.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль; резекция поджелудочной железы; химиоэмболизация печеночной артерии.

Как цитировать: Kuchin D.M., Seregin A.A., Zagainov V.E. Pancreatic neuroendocrine tumors: a modern approach to treatment. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(3): 75–80, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.10>

English

Pancreatic Neuroendocrine Tumors: a Modern Approach to Treatment

D.M. Kuchin, MD, PhD, Oncology Surgeon, Oncology Department, Clinical Hospital No.1¹;

A.A. Seregin, Head of the Department of Endovascular X-Ray Diagnostic and Treatment Methods¹;

V.E. Zagainov, MD, DSc, Head of the Department of Intermediate Level Surgery and Transplantation²;
Chief Specialist in Surgery¹

¹Privolzhsky District Medical Center of Federal Medico-Biologic Agency of Russia, 14 Ilyinskaya St., Nizhny Novgorod, 603109, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The aim of the study was to evaluate efficacy of combined treatment for well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors according to the data provided by a specialized center.

Materials and Methods. Treatment of 40 patients with pancreatic neuroendocrine tumors was assessed. All of the patients underwent surgical removal of the primary tumor. Liver metastases (stage IV) were diagnosed in 14 patients, postoperative courses of hepatic artery chemoembolization were performed in 12 patients, and 10 of them had well-differentiated cancer.

Results. Good survival rates in patients with stage IV disease (n=12) are comparable with those in the group of patients with stage III (n=6) provided tumors are well-differentiated and courses of intra-arterial hepatic chemoembolization are given. In patients with poorly

Для контактов: Кучин Денис Михайлович, e-mail: pomc.kuchin@gmail.com

differentiated neuroendocrine tumors (n=7), there was progression within a short time, but survival was less than 1-year after surgery despite active management.

Conclusion. To manage well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors, aggressive surgical approach should be used, despite the presence of metastatic lesions. In management of poorly differentiated neuroendocrine cancer, surgical approach proves to have unsatisfactory long-term results.

Key words: neuroendocrine tumor; pancreatectomy; hepatic artery chemoembolization.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, обладающих биологически активными свойствами и происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. Наиболее частая их локализация — органы пищеварительного тракта и поджелудочная железа, на втором месте — легкие [1]. Частота распространенности НЭО поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта невысока и едва достигает 2% среди всех онкологических заболеваний этих локализаций [2, 3]. В то же время некоторые авторы считают, что среди выявленных опухолей поджелудочной железы каждая десятая является нейроэндокринным образованием [4]. В последние годы частота диагностирования НЭО в несколько раз возросла, что связано с совершенствованием инструментальных и лабораторных методов диагностики.

Нейроэндокринные опухоли делятся на функционирующие, или гормонально активные, и нефункционирующие. К клинически манифестируемым (функционирующим) образованиям относятся инсулинома, глюкагонома, соматостатинома, гастринома, вилома, серотонин-продуцирующая опухоль, АКТГ-продуцирующая опухоль. Выявляемые НЭО наиболее часто являются нефункционирующими. Частота нефункционирующих НЭО поджелудочной железы достигает 60–65% [5]. Как правило, течение их бессимптомное. По этой причине в 59–80% случаях диагноз устанавливается при запущенном онкологическом процессе после обнаружения отдаленных метастазов или при местно-распространенном опухолевом процессе.

Обращает внимание выраженная неоднородность группы больных с нефункционирующими НЭО. Несмотря на позднюю диагностику, в 30–40% случаев пациенты после лечения демонстрируют вполне удовлетворительные сроки 5-летней выживаемости [6, 7]. При этом другая категория пациентов при схожей клинической картине с НЭО не переживают и одного года.

Степень дифференцировки опухоли является основным фактором, определяющим прогноз выживаемости и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения. Согласно классификации ВОЗ от 2010 г., по уровню индекса пролиферативной

активности Ki-67 выделяют две группы опухолей: высокодифференцированные (G1, G2), для которых Ki-67 составляет 0–20%, и низкодифференцированные (G3), Ki-67 — более 20%. Пациенты с высокой степенью дифференцировки опухоли демонстрируют лучшую выживаемость, чем пациенты с низкой степенью дифференцировки опухоли [8]. Существенные различия выживаемости обусловлены не только степенью морфологической дифференцировки опухоли, но и большей чувствительностью высокодифференцированных опухолей к химиотерапии и в целом менее агрессивным их течением. В связи с этим основными методами лечения высокодифференцированных новообразований G1 и G2 является активная хирургическая тактика с последующей адъювантной химиотерапией даже при наличии отдаленных метастазов.

Кроме степени дифференцировки на отдаленную выживаемость оказывает влияние также распространенность опухолевого процесса, оцениваемая по классификации TNM. Известны две классификации НЭО: ENETS и AJCC. Основным их отличием является стадирование опухоли. Так, по классификации AJCC к I стадии относятся опухоли T1 и T2 — размером менее и более 2 см, локализующиеся в пределах поджелудочной железы. К I стадии по ENETS относятся только опухоли менее 2 см. Ко II стадии по классификации AJCC относятся опухоли, выходящие за пределы поджелудочной железы, с наличием метастазов в лимфатические узлы, а по ENETS — только опухоли более 2 см, без наличия метастазов в лимфатические узлы. III стадия по классификации ENETS включает любые опухоли с метастазами в лимфатические узлы, по классификации AJCC к этой стадии относятся только образования, прорастающие чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию. IV стадия в обеих классификациях объединяет пациентов с наличием отдаленных метастазов. В нашем исследовании мы использовали классификацию ENETS. Это связано в первую очередь с ее большей специфичностью по отношению к поджелудочной железе и эффективностью стадирования, что продемонстрировано в крупнейшем многоцентровом исследовании [9].

Для лечения высокодифференцированных НЭО III и IV стадий мы применяли комбинированный метод, который заключался в хирургическом удалении первичного очага с последующей химиоэмболизацией печеночной артерии (ХЭПА).

Целью исследования является оценка эффективности комбинированного лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы по материалам специализированного центра.

Материалы и методы

С 2009 по 2017 г. в Приволжском окружном медицинском центре ФМБА России оперированы 404 пациента с опухолями поджелудочной железы. Среди них у 40 человек (10% от общего числа) были НЭО поджелудочной железы (13 мужчин и 27 женщин). Средний возраст пациентов составил 49,0±5,9 года. В 16 случаях первичная опухоль локализовалась в теле и (или) хвосте поджелудочной железы, а у 24 пациентов — в головке поджелудочной железы.

При нефункционирующих опухолях (n=34, 85%) жалобы пациентов были неспецифичны: беспокоили боли в верхних отделах живота или признаки механической желтухи. Реже имелись специфические жалобы: головокружение, потеря сознания, диарея, изжога, тошнота, рвота. У 2 больных причиной обращения были выявленные при УЗИ множественные метастазы в печени.

Функционирующие опухоли (n=6, 15%) имели яркую специфическую клиническую картину, что явилось причиной раннего обращения в лечебное учреждение. Интересно, что ни один пациент с гормонально функционирующей опухолью на момент постановки диагноза не имел отдаленных метастазов. У больных с функционирующими НЭО инсулинома была установлена в четырех случаях, гастринома — в одном и у одной пациентки диагностирована рецидивная випома с высокой гормональной активностью.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

Лабораторные исследования, кроме биохимического и общего анализа крови, включали исследование уровня инсулина, С-пептида, гастрина и хромогранина А, вазоинтестинального пептида. Инструментальная диагностика состояла из УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, колоноскопии, КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или МРТ. При метастатическом поражении всем пациентам на дооперационном этапе выполняли тонкоигольную чрескожную биопсию метастатического очага в печени под УЗ-наведением. Морфологическое изучение опухоли осуществляли с помощью световой микроскопии с последующим иммуногистохимическим исследованием и оценкой маркеров хромогранина А, индекса Ki-67, синаптофизина.

Все пациенты после дообследования были оперированы. Целью операции было удаление первичной опухоли. Дистальная корпорокаудальная резекция поджелудочной железы выполнена 16 пациентам,

Таблица 1

Характер выполненных операций в зависимости от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли

Стадия заболевания/ степень дифференцировки опухоли	Гастро-панкреато-дуоденальная резекция (n=22)	Дистальная гемипанкреат-эктомия (n=16)	Энуклеация опухоли (n=2)
I, II/G1, G2 (n=15)	9	4	2
I, II/G3 (n=1)	1	—	—
III/G1, G2 (n=6)	6	—	—
III/G3 (n=4)	3	1	—
IV/G1, G2 (n=12)	3	9	—
IV/G3 (n=2)	—	2	—

Таблица 2

Структура оперированных пациентов, абс. число/%

Степень дифференцировки опухоли	I и II стадии	III стадия	IV стадия
Высокодифференцированная	15/37,5	6/15	12/30
Низкодифференцированная	1/2,5	4/10	2/5

гастропанкреатодуоденальная резекция — 22, энуклеация опухоли — 2 (табл. 1).

У 33 пациентов (82,5%) была диагностирована высокодифференцированная НЭО (G1, G2), у остальных 7 — низкая степень дифференцировки новообразования.

В группе больных с высокодифференцированными НЭО 15 пациентов имели резектабельную опухоль в пределах органа (I, II стадия по классификации TNM), у 6 человек диагностирована III стадия. У 12 было выявлено метастатическое поражение печени (IV стадия), при этом у 10 из них метастазы локализовались билобарно. В группе больных с низкой дифференцировкой НЭО у одного пациента имела место II стадия, у 4 была диагностирована III стадия. У 2 пациентов IV стадия установлена ввиду билобарного метастатического поражения печени (см. табл. 1, табл. 2).

В послеоперационном периоде всем больным с метастатическим поражением печени выполняли ХЭПА. Для ее проведения использовали схемы с 5-фторурацилом, доксорубицином, гемцитабином. Одному пациенту после двух курсов ХЭПА была выполнена атипичная резекция 2-го сегмента печени с дальнейшей оценкой лечебного патоморфоза.

Результаты и обсуждение

Анализ послеоперационных осложнений проведен согласно классификации Clavien–Dindo. У 5 больных

зарегистрированы осложнения, отнесенные к II и III группам. Ими явились панкреатический свищ класса В — у 2 пациентов, внутрибрюшное кровотечение — у 1, высокая тонкокишечная непроходимость — у 1, желудочно-кишечное кровотечение из зоны гастроэнтероанастомоза — также у 1. Таким образом, общее количество осложнений составило 12,5%, число повторных операций — 5%. Летальных исходов среди больных данной группы в раннем послеоперационном периоде не было.

Эффективность применения внутриартериальной химиоэмболизации при метастазах НЭО в печень впервые была показана в 2007 г. A.S. Ho и соавт. [10] Они применили ХЭПА 46 пациентам и достигли достоверного увеличения медианы выживаемости до 42 мес.

Развитие современных рентгенэндоваскулярных технологий открывает новые возможности лечения пациентов с диссеминированными НЭО, что позволяет достигать хороших результатов безрецидивной и общей выживаемости [4]. Нами внутриартериальная химиоэмболизация была выполнена у 12 из 14 пациентов с метастатическим поражением печени после удаления первичного очага (двое пациентов — с низкой степенью дифференцировки, 10 имели высокую степень дифференцировки опухоли).

Непосредственно при выполнении внутриартериальной химиоэмболизации клинические проявления в виде ощущения нехватки воздуха, бронхоспазма, болей в животе были диагностированы у 5 пациентов (42%), у 4 больных (33%) постэмболизационный синдром проявлялся повышением температуры тела и ощущением тяжести в правом подреберье. Все побочные эффекты ХЭПА были успешно ликвидированы консервативно. В одном случае у пациента после проведения курса химиоэмболизации развились явления острой печеночной недостаточности, которые успешно купированы консервативно. Однако при

дальнейшем наблюдении у нее диагностированы множественные абсцессы обеих долей печени, и через 2 мес после ХЭПА на фоне септических осложнений наступил летальный исход.

В своих исследованиях J.R. Strosberg с соавт. [11] и M. Yang с соавт. [12] объединили пациентов с НЭО I и II стадии в одну группу. Это продиктовано отсутствием различий в отдаленной выживаемости этих больных. В нашем наблюдении 15 пациентов с I и II стадиями по классификации ENETS с резектабельными высокодифференцированными опухолями живы, период наблюдения составляет от 10 до 62 мес.

В группе больных, имеющих III стадию опухоли и степень дифференцировки G1, G2, из 6 пациентов трое живы, срок наблюдения составил от 6 до 36 мес, трое умерли через 24, 28 и 36 мес.

Таким образом, от стадии заболевания существенно зависит прогноз лечения НЭО.

Нами в 10 случаях установленной высокодифференцированной НЭО поджелудочной железы при наличии метастатического поражения печени первым этапом было выполнено удаление первичного очага, вторым — курсовое лечение путем ХЭПА. У 5 из 10 пациентов получен яркий положительный эффект в виде полного исчезновения очагов в печени, дополнительной терапии никто из них не получал. Все больные живы, признаков рецидива заболевания нет, срок наблюдения составляет от 9 до 48 мес. У остальных 5 пациентов отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества очагов, их размеров или стабилизация процесса. Сейчас из них под наблюдением находятся 2 пациента в сроки от 8 до 28 мес. Остальные 3 больных умерли через 20, 24, 34 мес от момента оперативного лечения. Все 5 пациентов этой группы получали химиотерапию аналогами соматостатина в сочетании с курсами ХЭПА. Все 10 больных имели билобарное метастатическое поражение печени, однако у первых 5 пациентов, с ярким положительным

эффектом, максимальный размер очагов в печени был не более 35 мм, у других 5 пациентов он составлял до 70 мм. Двум пациентам было выполнено только удаление первичного очага, с дальнейшим проведением химиотерапии препаратами платины (2011 г.), в обоих случаях зафиксирован летальный исход через 16 и 23 мес (рис. 1, 2).

Таким образом, пациенты с I, II стадиями заболевания с высокодифференцированными опухолями демонстрируют тенденцию к лучшей отдаленной выживаемости перед больными с III и IV стадиями заболевания. Наши данные согласуются с результатами других исследований: пятилетняя

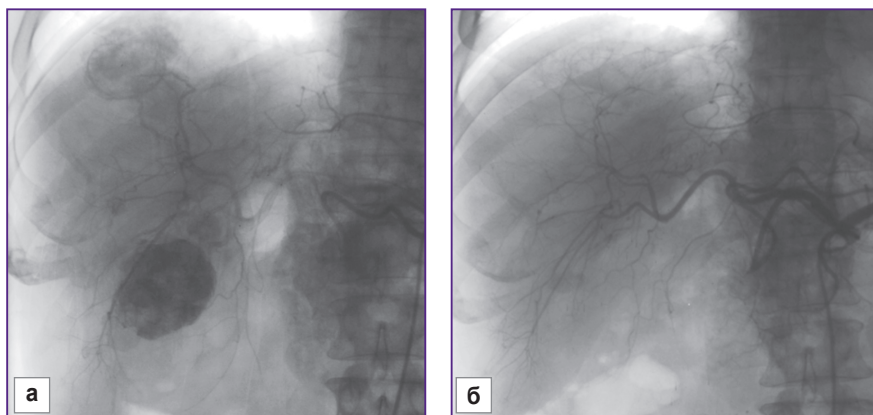
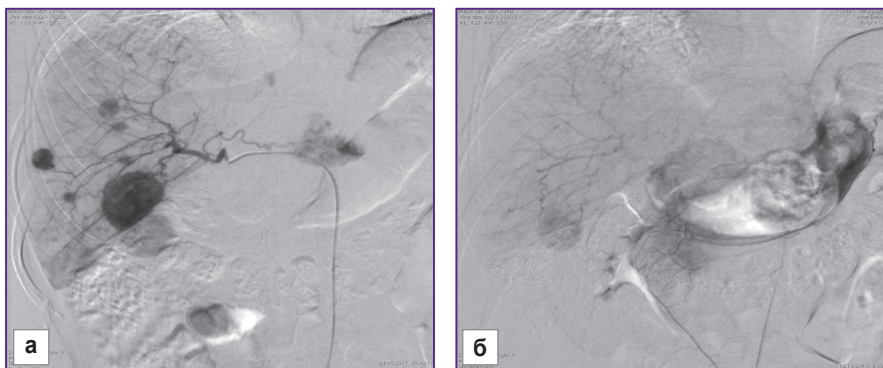


Рис. 1. Ангиограмма пациентки Н., 36 лет, после панкреатодуоденальной резекции по поводу метастатической высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли:

а — до проведения первого курса химиоэмболизации печеночной артерии; б — после проведения трех курсов химиоэмболизации печеночной артерии доксорубицином

Рис. 2. Ангиограмма пациентки В., 44 года, после дистальной резекции поджелудочной железы по поводу метастатической высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли:

а — во время проведения первого курса химиоэмболизации печеночной артерии; б — во время проведения четвертого курса химиоэмболизации печеночной артерии доксорубицином



выживаемость больных с I, II стадий НЭО в 2,5 раза выше, чем у пациентов с III стадией опухоли [12].

Единственный человек из 7 больных, у которых была диагностирована первично резектабельная низкодифференцированная НЭО, скончался от ее прогрессии через 8 мес от момента операции. 4 пациента с III стадией заболевания и степенью дифференцировки G3 не пережили 7 мес. Два пациента с низкодифференцированной опухолью и метастатическим поражением печени умерли в течение первых четырех месяцев после операции (табл. 3).

Таким образом, с учетом относительно благоприятного течения НЭО поджелудочной железы, мы считаем оправданным агрессивное комплексное лечение пациентов с III и IV стадиями заболевания при условии высокой степени дифференцировки опухоли [13, 14]. Для этой группы больных необходимо рассматривать не только радикальные, но и условно-радикальные и даже циторедуктивные операции, при условии проведения дополнительного специфического лечения (ХЭПА, полихимиотерапия в адьювантном режиме), в отличие от пациентов с низкодифференцированными НЭО. Наши результаты согласуются с данными Д.А. Гранова и соавт. [8], которые подтверждают, что при метастатических формах G1, G2 НЭО поджелудочной железы более 82% пациентов живы в сроки от 5 до 119 мес.

Таблица 3

Результаты отдаленной выживаемости, абс. число/%

Стадия заболевания/степень дифференцировки опухоли	Умерли в течение 1 года	Умерли в течение 3 лет
I, II/G1, G2 (n=15)	0	0
I, II/G3 (n=1)	1/100	—
III/G1, G2 (n=6)	0	3/50
III/G3 (n=4)	4/100	—
IV/G1, G2 (n=12)	0	5/41,6
IV/G3 (n=2)	2/100	—

Мы считаем, что после удаления первичного очага изолированное применение ХЭПА при метастатическом поражении печени эффективно и позволяет увеличить отдаленную выживаемость, сопоставимую с выживаемостью пациентов без отдаленных метастазов. Для адьювантного лечения у данной группы больных оправдано применение аналогов соматостатина только после определения экспрессии рецепторов к соматостатину в НЭО поджелудочной железы [15, 16].

Заключение

Факторами, влияющими на прогноз течения заболевания при нейроэндокринных опухолях, являются стадия заболевания и пролиферативная активность клеток опухоли (уровень Ki-67). Пациенты с высокодифференцированными опухолями I и II стадий имеют хорошие результаты отдаленной выживаемости при выполнении радикального оперативного вмешательства и не требуют адьювантного лечения.

У больных с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями, сопровождающимися метастатическим поражением печени, применение химиоэмболизации печеночной артерии позволяет увеличить сроки отдаленной выживаемости. При высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы оправдана агрессивная хирургическая тактика, даже в случае множественного метастатического поражения. При низкодифференцированных нейроэндокринных образованиях хирургическая тактика демонстрирует неудовлетворительные отдаленные результаты, что актуализирует дальнейшую разработку протоколов неоадьювантной химиотерапии.

Финансирование исследования. Данное исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Литература/References

1. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. Давыдова М.И. М: Издательская группа РОНЦ; 2015; 680 с.

- Onkologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Oncology. Clinical guidelines]. Pod red. Davydova M.I. [Davydov M.I. (editor)]. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs; 2015; 680 p.
2. Chen C., Yi X., He Y. Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor (GEP-Nets): a review. *J Gastrointest Dig Syst* 2013; 3(5): 2161–2169, <https://doi.org/10.4172/2161-069x.1000154>.
 3. Lairmore T.C., Quinn C.E., Martinez M.J. Neuroendocrine tumors of the pancreas: molecular pathogenesis and current surgical management. *Transl Gastrointest Cancer* 2014; 3(1): 29–43.
 4. McKenna L.R., Edil B.H. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg* 2014; 3(4): 258–275.
 5. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063–3072, <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.4377>.
 6. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Карциноиды и нейроэндокринные опухоли. М: Медицина; 2008; 176 с. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. *Kartsinoidy i neyroendokrinnye opukholi* [Carcinoid and neuroendocrine tumors]. Moscow: Meditsina; 2008; 176 p.
 7. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 2000; 62(1): 51–58, <https://doi.org/10.1159/000051856>.
 8. Гранов Д.А., Павловский А.В., Попов С.А., Поликарпов А.А., Моисеенко В.Е. Комбинированное лечение больных нейроэндокринными карциномами поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии* 2016; 21(1): 32–37. Granov D.A., Pavlovskiy A.V., Popov S.A., Polikarpov A.A., Moiseenko V.E. Combined treatment of patients with pancreatic neuroendocrine carcinomas. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* 2016; 21(1): 32–37, <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016132-37>.
 9. Глотов А.В., Калинин Д.В., Смирнов А.В., Кригер А.Г. Стадирование нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии* 2017; 22(3): 70–76. Glotov A.V., Kalinin D.V., Smirnov A.V., Kriger A.G. Staging of pancreatic neuroendocrine tumor (literature review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* 2017; 22(3): 70–76, <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017370-76>.
 10. Ho A.S., Picus J., Darcy M.D., Tan B., Gould J.E., Pilgram T.K., Brown D.B. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(5): 1201–1207, <https://doi.org/10.2214/ajr.06.0933>.
 11. Strosberg J.R., Cheema A., Weber J., Han G., Coppola D., Kvols L.K. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): 3044–3049, <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.1817>.
 12. Yang M., Zeng L., Zhang Y., Wang W.G., Wang L., Ke N.W., Liu X.B., Tian B.L. TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine* 2015; 94(12): e660, <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000660>.
 13. Lesurtel M., Nagorney D.M., Mazzaferro V., Jensen R.T., Poston G.J. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB* 2015; 17(1): 17–22, <https://doi.org/10.1111/hpb.12225>.
 14. Rossi R.E., Massironi S., Conte D., Peracchi M. Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Transl Med* 2014; 2(1): 8.
 15. Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А., Ашевская В.Е., Титов А.Г., Когония Л.М., Егоров А.В., Бритвин Т.А., Васильев И.А. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности. *Альманах клинической медицины* 2016; 44(4): 378–390. Gurevich L.E., Korsakova N.A., Voronkova I.A., Ashevskaya V.E., Titov A.G., Kogoniya L.M., Egorov A.V., Britvin T.A., Vasil'ev I.A. Immunohistochemical determination of expression of somatostatin receptors types 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and grade. *Al'manah klinicheskoy mediciny* 2016; 44(4): 378–390, <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390>.
 16. Laskaratos F.M., Caplin M. Treatment challenges in and outside a network setting: gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(1): 52–59, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.03.012>.