



ДИАРЕЯ КАК КЛИНИЧЕСКИЙ МАРКЕР НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Иловайская И. А.^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

DIARRHEA AS A CLINICAL MARKER OF NEUROENDOCRINE TUMORS

Ilovayskaya I. A.^{1,2}

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIK») (Moscow, Russia)

² A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Для цитирования: Иловайская И. А. Диарея как клинический маркер нейроэндокринных опухолей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 143–149.

For citation: Ilovayskaya I. A. Diarrhea as a clinical marker of neuroendocrine tumors. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 143–149.

Иловайская Ирэна Адольфовна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии; старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии

**Иловайская
Ирэна Адольфовна**
Ilovayskaya Irena A.
ORCID: 0000-0003-3261-7366
irena.ilov@yandex.ru

Резюме

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются редким, но опасным заболеванием, и часто имеют злокачественный характер. Встречаются с частотой примерно 35 случаев на 100000 населения, частота новых случаев — 2–5 на 100000 человек в год. Большинство НЭО вырабатывают активные вещества, в различной степени влияющие на экзокринную функцию и моторику ЖКТ, поэтому их частым клиническим проявлением является диспепсия. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с НЭО у больных с упорной некупирующейся диареей и/или язвенным поражением ЖКТ. Целями лечения НЭО являются ликвидация первичной опухоли (и её метастазов — если они есть) и нормализация гормонального фона, что приводит к регрессу клинической симптоматики.

Рандомизированные контролируемые исследования PROMID и CLARINET с высокой степенью доказательности показали не только симптоматический, но и значимый антипролиферативный эффект аналогов соматостатина в лечении НЭО. В исследовании CLARINET было продемонстрировано, что терапевтическая эффективность аналогов соматостатина (ланреотид Аутожел) проявляется у широкого спектра больных с высоко- и умеренно-дифференцированными НЭО (Ki-67 <10%), в том числе с первичным очагом в тонкой кишке и поджелудочной железе, с первичным очагом неизвестной локализации, с метастатическим поражением печени. В настоящее время аналоги соматостатина считаются первой линией медикаментозного лечения больных с высоко- и умереннодифференцированными НЭО желудочно-кишечного тракта вне зависимости от степени метастатического поражения печени.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, диарея, ланреотид Аутожел, аналоги соматостатина, антипролиферативный эффект

Summary

Neuroendocrine tumors (NET) are a rare, but dangerous disease, and often have malignant character. The frequency is about 35 cases at 100.000 population, with 2–5 new cases on 100.000 people a year. The majority of NET produce the active substances in various degree influencing exocrine function and motility of the gastrointestinal tract (GIT). The frequent clinical manifestation of NET is diarrhea. It is necessary to carry out a differential diagnosis of NET in patients with the persistent not stopped diarrhea and/or ulcer damage of a GIT. The purposes of treatment of NET are the elimination of primary tumor (and its metastasizes — if they are) and normalization of a hormonal background that leads to a regress of clinical symptoms.

The randomized controlled studies PROMID and CLARINET with a high degree of substantiality have shown symptomatic improvement and significant anti-proliferative effect of somatostatin analogs in the treatment of NET. In the CLARINET study, the lanreotide Autogel was effective at a wide range of patients with highly — and moderate differentiated NET (Ki-67 <10%), including with primary tumor in a small intestine and pancreas, with a primary tumor of unknown localization, and with metastatic damage of a liver. Now somatostatin analogs are considered as the first line of drug treatment of patients with highly — and moderate differentiated NET of digestive tract regardless of the extent of metastatic damage of a liver.

Key words: neuroendocrine tumors, diarrhea, lanreotide Autogel, somatostatin analogs, antiproliferative effect

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются редким, но опасным заболеванием, которое часто имеет злокачественный характер. Поэтому ранняя диагностика этих опухолей является принципиально важной. К нейроэндокринным опухолям относят различные по локализации, характеру роста и клинической симптоматике новообразования, которые однако объединяют общие цитологические характеристики – они все состоят из нейроэндокринных клеток. Нейроэндокринные клетки по своим морфо-функциональным свойствам имеют общие черты как клеток нервной системы, так и желез внутренней секреции. Это клетки, которые, с одной стороны, способны синтезировать нейротрансмиттеры, нейромодуляторы или нейропептиды (как клетки нервной системы) и содержат большое количество секреторных гранул с биологическими активными веществами, а с другой стороны, они не имеют аксонов и синапсов, и секретируют биологически активные вещества экзоцитозом в кровяное русло

(как эндокринные клетки) [1, 2]. Нейроэндокринные клетки локализуются как группами (формируя, например, островки Лангерганса в поджелудочной железе), так и диффузно, например, в толще слизистой бронхиального дерева, или тонкой/толстой кишок. По данным различных национальных регистров, частота НЭО возросла в 2–5 раз по сравнению с 1970–1990 гг., и варьирует от 10 до 35 случаев на 100000 населения в зависимости от региона [3–9].

НЭО условно подразделяют на [10, 11]:

- карциноидные опухоли, которые образуются из энтерохромаффинных клеток, и продуцируют серотонин, гистамин и/или другие биологически активные амины, на их долю приходится примерно $\frac{2}{3}$ от всех случаев НЭО; и
- панкреатические нейроэндокринные опухоли (опухоли из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы), которые составляют еще $\frac{1}{3}$ случаев.

Клиническая симптоматика

Большинство НЭО вырабатывают вещества, разнообразно влияющие на экзокринную функцию и моторику ЖКТ. Одним из характерных клинических проявлений является диарея, поэтому при проведении дифференциальной диагностики причин диареи необходимо исключать НЭО, особенно в тяжелых случаях, резистентных к стандартной терапии [1–2, 9, 10–13].

Карциноидные опухоли в большинстве случаев протекают бессимптомно, что затрудняет их своевременную диагностику. Клинически значимая гиперсекреция биогенных аминов и характерная симптоматика – так называемый карциноидный синдром – отмечается у меньшей части (до 19%) больных [14]. Но среди больных с карциноидным синдромом диарея присутствует у 75–85% больных при наличии первичного очага карциноидной опухоли как в кишке (тонкой, слепой или толстой), так и в бронхах [12–14]. Тяжесть диареи значительно варьирует в индивидуальных случаях, а также может изменяться с течением заболевания. В подавляющем большинстве случаев (до 90%) это водная диарея, но может быть и стеаторея. Объем стула обычно не превышает 1 л, но в тяжелых случаях достигает 3 л за сутки. Частота стула при водной диарее значительно выше, чем при стеаторее. Диарея практически постоянно сопровождается болями в животе. При метастазах в печень могут быть боли в области печени.

Другими наиболее характерными проявлениями карциноидного синдрома являются «горячие приливы» и поражение сердечно-сосудистой системы [12, 13]. «Приливы» испытывают примерно 90% больных. «Приливы» обычно развиваются спонтанно, но могут быть спровоцированы эмоциональным стрессом, физическими нагрузками или употреблением алкоголя; характерно внезапное покраснение лица и шеи или верхней части тела, сопровождающееся чувством жара. Могут также отмечаться учащенное сердцебиение и изменение артериального давления: чаще – быстрое развитие гипотензии (вплоть до коллаптоидной потери сознания), реже – повышением АД. Длительность «приливов» может варьировать от нескольких минут до нескольких часов. В 32% случаев диарея проявляется задолго до приливов, в 27% случаев – одновременно с ними и в 16% случаев – присоединяется к ним позже [14]. Диарея без «приливов» наблюдается у 25% больных карциноидной опухолью. Отсутствие закономерности между возникновением диареи и «приливов» указывает, по-видимому, на различные механизмы развития этих симптомов: диарею в настоящее время склонны связывать с повышением моторики тонкой кишки под влиянием серотонина, а «приливы» – с сосудорасширяющим действием главным образом кининов и вещества Р.

При карциноидных опухолях наблюдается примерно в половине случаев отмечается и поражение сердечно-сосудистой системы [2, 13, 14]. Серотонин и продукты его распада обладают кардиотоксичным действием. Инактивация этих веществ происходит в печени, поэтому обычно при карциноиде бронхов поражаются левые отделы сердца, а при карциноиде с локализацией в тонкой или толстой кишке с метастазами в печень – правые отделы. На эндокарде, клапанах сердца и в крупных сосудах вследствие травмы эндотелия образуются фиброзные бляшки, которые в конечном итоге формируют типичные клапанные пороки – трикуспидальную недостаточность, стеноз клапана лёгочной артерии и их сочетание.

К моменту диагностики карциноидной опухоли у 45% больных обнаруживают метастазы, чаще всего в поджелудочной железе (76% случаев), тонкой и толстой кишке (71%) [14].

При панкреатических нейроэндокринных опухолях клинические симптомы проявляются в 70–85% случаев, так как большинство опухолей этого вида являются функционально-активными и продуцируют какой-либо гормон ЖКТ (чаще всего инсулин, гастрин, вазоинтестинальный пептид (ВИП), или глюкагон) [2, 12, 14]. Гормональная гиперпродукция определяет клиническую картину и соответствующее название опухоли (инсулинома, гастринома, випома, глюкагонома, и пр.). Функционально-неактивные панкреатические НЭО часто секретируют хромогранин А (до 90% случаев) и/или панкреатический полипептид (до 70%), что используется для диагностики НЭО [14, 15].

При гастриноме (синдроме Золлингера – Эллисона) диарея является следствием усиленной моторики тонкой кишки и замедлением всасывания пищи за счет попадания большого количества соляной кислоты из желудка. Стул частый, обильный, водянистый, объем обычно до 1 л, характерна стеаторея. В тяжелых случаях отмечается снижение массы тела и электролитные нарушения [2, 14, 15].

Избыточная секреция гастрина приводит к гиперхлоргидрии, которая становится причиной язвенного поражения ЖКТ. Важным клиническим симптомом является боль в эпигастрии, которая, с одной стороны, подчиняется закономерностям по отношению к приёму пищи, как и при обычной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, но, с другой стороны, носит упорный характер, более выражена по интенсивности и резистентна к стандартной противоязвенной терапии. Характерны

упорная изжога и отрыжка кислым. Пептические язвы различных отделов ЖКТ выявляются у 93% больных, в том числе в трети случаев – множественные и осложненные [16, 17].

К моменту диагностики гастриномы в 75–80% случаев уже обнаруживают метастазы в печень и лимфатические узлы, в 12% случаев – метастазы в кости. Частота метастазирования в печень коррелирует с размером первичной опухоли: при гастриноме диаметром менее 1 см метастазы в момент диагностики выявляются у 4% пациентов, при размерах 1–2,9 см – в 28% случаев; свыше 3 см – 61% [17].

Опухоли, продуцирующие вазоинтестинальный пептид, носят название «випомы» (синдром Вернера-Моррисона). Для них характерна массивная водная диарея, которая отмечается у всех пациентов за счет избыточного поступления натрия и воды в просвет кишечника под влиянием высоких концентраций ВИП. Количество теряемой жидкости может достигать 4–10 литров в сутки («эндокринная холера») [2, 15]. При этом нарушается электролитный баланс, выводятся магний, хлор и калий. Развивается тяжелая дегидратация, потеря массы тела, может быть судорожный синдром, боли в животе неопределенного, разлитого характера. ВИП снижает сократительную активность желчного пузыря (вплоть до атонии) и угнетает желудочную секрецию, поэтому при випомах часто отмечается увеличение размеров желчного пузыря и желчекаменная болезнь, а также а-/гипохлоргидрия [12, 14].

Другими характерными клиническими проявлениями випом считаются сосудистые нарушения: вследствие выраженного вазодилатирующего эффекта ВИП, у пациентов с випомами отмечается тенденция к снижению артериального давления, возможна выраженная артериальная гипотензия. У 25–30% больных наблюдаются «горячие приливы» и приступообразное покраснение лица. Непостоянным симптомом являются нарушения углеводного обмена, обусловленные усиленным распадом гликогена и повышенной секрецией глюкагона под влиянием ВИП.

В 90% случаев випомы локализуются в поджелудочной железе, в 10% – имеют внепанкреатическую локализацию (в области симпатического ствола). Приблизительно в половине случаев опухоль является злокачественной. Панкреатические випомы почти всегда злокачественные (в 80% случаев метастазируют в печень), внепанкреатические чаще имеют доброкачественный характер.

Диагностика

Наличие характерных диспепсических расстройств в сочетании с электролитными нарушениями, отсутствие эффекта от стандартной терапии должны заставить врача исключить НЭО. Основные клинико-диагностические маркеры наиболее часто встречающихся НЭО приведены в таблице 1.

Для всех НЭО, в соответствии с рекомендациями Европейского общества по НЭО (ENETS), обязательным является исследование уровня хромогранина А [16]. Хромогранин А является важным

маркером, для диагностики, а также мониторинга и прогноза НЭО. Он характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО с локализацией в желудке (95%), подвздошной кишке (80%), бронхолегочной системе (70%).

После выявления клинико-биохимических маркеров НЭО проводится топическая диагностика с привлечением современных методов обследования: мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и/или брюшной полости,

Таблица 1.

Клинико-биохимические маркеры наиболее распространенных нейроэндокринных опухолей

Примечание:

* ГИУК – гидроксииндолуксусная кислота

Вид НЭО	Характерные клинические симптомы		Биохимические маркеры
	Диарея	Другие	
Карциноидный синдром (типичный)	- Частый водянистый стул - Объем 1–3 л - Стеаторея редко	- Гипотензия «Горячие приливы»; - Поражение клапанов сердца; - Спастические боли в животе; - Телеангиэктазии; - Диспноэ	- Гипопротеинемия - Экскреция 5-ГИУК* > 150 мкмоль/сут - значимое повышение уровня серотонина в крови
Гастроиннома (синдром Золлингера–Эллисона)	- Частый водянистый стул - Объем 1–3 л - Стеаторея характерна	- Пептические язвы различных отделов ЖКТ, в том числе множественные - Рвота (редко) - При выраженной диарее и рвоте – обезвоживание	- Гиперхлоргидрия (рН желудочного сока < 2,5) - Повышение уровня гастрина (G-17 или G-34) > 1000 пмоль/л
Випома (синдром Вернера–Моррисона)	- Частый водянистый стул - Объем 4–10 л - Стеатореи нет	- Обезвоживание - Гипотензия - Судороги - Электролитные нарушения - Эритема кожи головы и туловища	- Гипокалиемия - Гипохлоремия - Умеренная гипергликемия - Гипо- или ахлоргидрия желудочного сока - Повышение концентрации ВИП, гистидина, метионина
Глюкагонома	Диарея	- Выраженные кожные изменения (дерматит) - Потеря массы тела - Диабет - Стоматит	- Гипокалиемия - Гипохлоремия - Гипергликемия - Повышение уровня глюкагона

позитронно-эмиссионная томография с соответствующими видами контрастов, при панкреатических новообразованиях важную роль играет эндоУЗИ [12, 15].

Результаты патоморфологического исследования являются принципиально важными для

диагностики вида НЭО, определения прогноза дальнейшего роста и выбора дальнейшей тактики лечения. Одним из основных показателей, определяющих степень злокачественности НЭО, является индекс клеточной пролиферации Ki-67: чем выше этот индекс – тем более агрессивная опухоль [10, 11].

Лечение

Целями лечения НЭО вне зависимости от их локализации являются [1, 15–19]:

- ликвидация первичной опухоли (и её метастазов – если они есть) и
- нормализация гормонального фона, что приводит к регрессу клинической симптоматики.

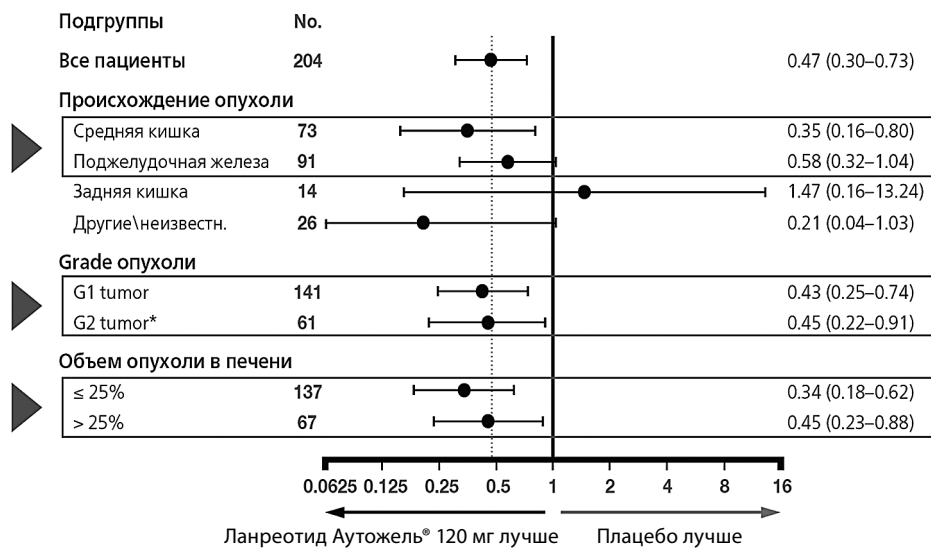
Как и при других видах опухолей, хирургическое лечение НЭО – оптимальный и наиболее эффективный метод лечения [1, 15, 17]. Однако у более половины больных НЭО носит злокачественный характер, и на момент первичного обращения к врачу уже есть метастазы опухоли в печень и другие органы [18]. В таких случаях радикальное удаление опухоли невозможно. По показаниям проводят паллиативное хирургическое лечение (частичная резекция) с целью ликвидации патологического сдавления опухолью окружающих органов и тканей. Однако после такого лечения встает вопрос о возможностях адъювантной терапии.

Соматостатин – гормон, который вырабатывается в гипоталамусе и участвует в регуляции секреции гормона роста (подавляет её). Однако этот нейропептид вырабатывается в желудочно-кишечном тракте, и нейроэндокринные клетки содержат рецепторы к соматостатину [19]. Поэтому, когда

аналоги соматостатина появились в клинической практике, их предложили использовать в лечении НЭО [20].

Первые оптимистичные результаты применения аналогов соматостатина при НЭО были получены в ходе ретроспективных и проспективных исследований [21–24]. На фоне лечения препаратами этой группы у 40–60% больных наблюдалось уменьшение или прекращение диареи (и других клинических проявлений), что приводило к значительному улучшению качества жизни. У более половины пациентов отмечалось снижение гиперпродукции гормонов опухолью [22, 23]. Кроме того, примерно в половине случаев наблюдалась стабилизация размеров опухоли, что свидетельствовало об возможном влиянии аналогов соматостатина на размеры опухоли [22–24].

Результаты первого рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования PROMID с высокой степенью доказательности продемонстрировали антипролиферативную активность аналогов соматостатина при НЭО [25]. 85 пациентов с высокодифференцированными НЭО (т.е. индекс пролиферации Ki-67 < 2%) с локализацией в тонкой кишке, аппендиксе и правых отделах толстой кишки, с минимальным



* Ki-67 до 10%

Рисунок 1.

Риск прогрессирования опухолей на фоне лечения ланреотидом Аутогель по сравнению с плацебо (по данным исследования CLARINET) [26].

поражением печени (объем метастатического поражения печени не более 10%) получали октреотид ЛАР 30 мг или плацебо каждые 4 недели в течение 18 мес. Медиана времени до прогрессии опухоли была 14,4 мес. в группе активного лечения и 6 мес. в группе плацебо; стабилизация заболевания через 6 мес. лечения наблюдалась у 66,7% и 37,2% больных, соответственно (т.е. в 2 раза чаще на фоне активного лечения). У пациентов с минимальным поражением печени и резекцией первичного очага в анамнезе отмечалась наибольшая эффективность проводимого лечения, при этом функциональная активность НЭО не оказывала влияния [25].

Недавно было проведено детализированное исследование CLARINET с участием 204 пациентов с более широкими клинко-морфологическими характеристиками: опухоли были высоко- и умеренно дифференцированными (индекс пролиферации Ki-67 <10%), с локализацией в поджелудочной железе, различных отделах кишечника или с неопределенным первичным очагом, в том числе неоперабельные, у 33% больных объем метастатического поражения печени составил > 25% [26]. У большинства пациентов (96%) не отмечалось прогрессирования опухоли за 3–6 мес до включения в исследование. Пациенты получали ланреотид Аутогель 120 мг каждые 4 недели в течение >24 мес (101 человек) или плацебо (103 человека).

Результаты исследования показали, что лечение ланреотидом Аутогель значительно увеличивает длительность периода до прогрессии опухоли. Через 24 мес. лечения доля больных без прогрессирования опухоли составила 65,1% в группе активного лечения против 33,0% в группе плацебо [26]. Терапевтический эффект был отмечен во всех подгруппах пациентов (за исключением подгрупп с малым количеством наблюдений), вне зависимости от локализации первичного очага, индекса пролиферации и степени метастатического поражения печени (см. рис. 1) [26]. Снижение уровня хромогранина А на ≥ 50% отмечалось значительно чаще в группе активного лечения по сравнению с плацебо. Это является очень важным

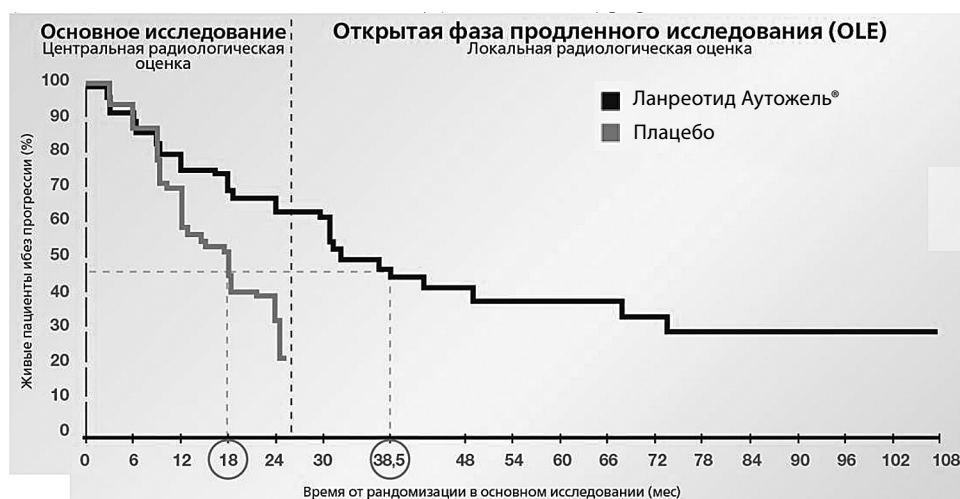
показателем, так как концентрации хромогранина А обратно коррелируют с выживаемостью пациентов с НЭО [27].

Успехи исследования CLARINET позволили продолжить его и в открытой фазе [28]. Из пациентов, к концу основного исследования не имевших прогрессирования заболевания, 88 человек (41 из группы активного лечения и 47 из группы плацебо) продолжили лечение ланреотидом Аутогель, из них 38% пациентов имели панкреатические опухоли, 39% – опухоли тонкой кишки и правых отделов толстой кишки, и 23% – опухоли неопределенной локализации [28]. У пациентов, получавших ланреотид Аутогель в основной и открытой фазах исследования, медиана времени до прогрессирования опухоли составила 38,5 мес в общей группе (см. рис. 2), среди пациентов с НЭО с происхождением из средней кишки – 61,5 мес, а у пациентов с НЭО поджелудочной железы – 29,7 мес. [29–30]. У пациентов, получавших ранее плацебо и переключенных на ланреотид Аутогель, этот показатель составил 19 мес [31].

Таким образом, в результате исследования CLARINET были получены новые доказательства антипролиферативного эффекта ланреотида Аутогель при многих видах НЭО с локализацией в поджелудочной железе и других отделах кишечника, в том числе при значительном метастатическом распространении. Было убедительно показано, что эффекты аналогов соматостатина не ограничиваются только регрессом клинической симптоматики и снижением уровня биохимических маркеров опухоли, но и включают непосредственное воздействие на опухоль.

Впечатляющие результаты исследования CLARINET позволили обосновать более широкое применение аналогов соматостатина при НЭО и стали основой для оптимизации многих международных клинических рекомендаций по лечению НЭО [32–34]. Аналоги соматостатина стали первой линией лечения у пациентов с различными видами НЭО и Ki-67 < 10%. Многие эксперты вместо наблюдательной и выжидательной тактики стали

Рисунок 2.
Выживаемость без прогрессирувания в группах ланреотид Аутожель 120 мг и плацебо (исследования CLARINET и CLARINET OLE) (Wolin et al., 2017) [29]



предлагать активное лечение аналогами соматостатина больных с высоко- и умереннодифференцированными НЭО с локализацией в поджелудочной

железе, тонкой и толстой кишке для увеличения длительности периода без прогрессирувания опухолевого процесса [1, 16, 32–34].

Заключение

Нейроэндокринные опухоли традиционно считают редким заболеванием. Однако успехи и доступность визуализационных и биохимических методов диагностики позволяют чаще выявлять пациентов с НЭО. Гастроэнтерологи должны рассматривать возможность наличия НЭО у больных с упорной некупирующейся диареей или язвенным поражением ЖКТ, чтобы поставить диагноз в кратчайшие сроки.

Аналоги соматостатина длительное время применяются в симптоматическом лечении начальных стадий высокодифференцированных НЭО. Ранее считалось, что влияние аналогов соматостатина ограничено облегчением симптомов и улучшением биохимических показателей, однако рандомизированные контролируемые исследования PROMID и CLARINET с высокой степенью доказательности

показали значимый антипролиферативный эффект этой группы лекарственных средств в лечении НЭО. Кроме того, в исследовании CLARINET было продемонстрировано, что терапевтическая эффективность аналогов соматостатина не ограничивается высокодифференцированными НЭО ($Ki-67 < 2\%$), и проявляется у значительно более широкого спектра больных, в том числе у пациентов с умереннодифференцированными НЭО ($Ki-67 < 10\%$), с первичным очагом в тонкой кишке, с первичным очагом неизвестной локализации, с метастатическим поражением печени. В настоящее время аналоги соматостатина считаются первой линией медикаментозного лечения больных с высоко- и умереннодифференцированными НЭО желудочно-кишечного тракта вне зависимости от степени метастатического поражения печени.

Литература | Reference

- Rossana B, Silvia R, Mariangela T, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy – A literature review. // Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Feb; 98: 264–274.
- Кузьминов А.Е., Полозкова С.А., Орел Н.Ф., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. // Эффективная фармакотерапия. 2012, № 34, С. 44–48.
Kuz'minov A.E., Polozkova S.A., Orel N.F., Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors. Effective pharmacotherapy. 2012, no.34, pp.44–48.
- van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larrañaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, Dei Tos AP, Baudin E, Poston G, Links T, RARECARE WG. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. Eur J Cancer. 2013 Jul; 49(11):2565–78.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 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 Jun 20; 26(18):3063–72.
- Sandvik OM, Søreide K, Gudlaugsson E, Kvaløy JT, Søreide JA Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. Br J Surg. 2016 Feb; 103(3):226–32.
- Scherübl H, Streller B, Stabenow R, Herbst H, Höpfner M, Schwertner C, Steinberg J, Eick J, Ring W, Tiwari K, Zappe SM Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. World J Gastroenterol. 2013 Dec 21; 19(47):9012–9.
- Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, Lin SF, Chen LT, Chang JS. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. PLoS One. 2013; 8(4): e62487.
- Chauhan A, Yu Q, Ray N, Farooqui Z, Huang B, Durbin EB, Tucker T, Evers M, Arnold S, Anthony LB. Global burden of neuroendocrine tumors and changing incidence

- in Kentucky. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):19245–19254. doi: 10.18632/oncotarget.24983.
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1; 3(10):1335–1342.
10. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. 2017 Oct;33(5):324–330. doi: 10.1159/000481390.
11. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D., Lloyd R. V., Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems.// *Pancreas*, 2010, 39: 707–712.3. Cives M, Strosberg J. An Update on Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors.// *Oncology (Williston Park)*. 2014 Sep 15; 28 (9): 749–756.
12. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors.// *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Feb; 30 (1): 21–48.
13. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, Shih YT, Yao JC. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017 Apr; 18(4):525–534.
14. Boutzios G, Kaltsas G. Clinical Syndromes Related to Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Front Horm Res*. 2015;44:40–57. doi: 10.1159/000382053.
15. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко., 2е издание, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1112 с.
Dedov I. I., Melnichenko G. A. Endocrinology: national leadership. Moscow, Geotar-media Publ., 2016, 1112 p.
16. Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012; 95 (2): 157–76.
17. Clancy TE. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Feb; 30 (1): 103–18.
18. Demirkan BH, Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol*. 2012; 23 (5): 427–437.
19. Шпаков А. О. Соматостатиновые рецепторы и сопряженные с ними сигнальные каскады. Журнал эволюционной биохимии и физиологии 2012 – Т. 48. – № 4. – С. 329–341. [Shpakov A. O. Somatostatin receptors and signaling cascades coupled to them. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2012 48(4):329–341 ru]
20. Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues.// *Cancer Res* 1988; 1: 6977–6985.
21. Modlin IM, Kidd M, Drozdov I, Siddique ZL, Gustafsson BI. Pharmacotherapy of neuroendocrine cancers.// *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (15): 2617–2626.
22. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours.// *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan 15; 31 (2): 169–188.
23. Орлова Р.В., Новик А. В. Современные подходы лекарственного лечения генерализованных форм нейроэндокринных опухолей. Симптоматическая терапия синдромов при нейроэндокринных неоплазиях// *Практическая онкология*, 2005, Т. 6, № 4, С. 240–246.
- Orlova R. V., Novik A. V. Modern approaches of medicinal treatment of generalized forms of neuroendocrine tumors. Symptomatic therapy of syndromes in neuroendocrine neoplasias. *Practical oncology*. 2005;6(4):240–246.
24. Karakaxas D, Gazouli M, Liakakos T, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: current opinions on a rare, but potentially curable neoplasm.// *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26 (8): 826–35.
25. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group.// *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4656–4663.
26. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniewski P CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.// *New Engl J Med*, 2014; 371: 224–233. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.
27. Buil-Bruna N, Dehez M, Manon A, Nguyen TX, Trocóniz IF. Establishing the Quantitative Relationship Between Lanreotide Autogel®, Chromogranin A, and Progression-Free Survival in Patients with Nonfunctioning Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *AAPS J*. 2016 May;18(3):703–12. doi: 10.1208/s12248-016-9884-3.
28. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Gomez-Panzani E, Ruzsniewski P CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Mar;23(3):191–9. doi: 10.1530/ERC-15-0490.
29. Wolin EM, Pavel M, Ćwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E. Final progression-free survival analyses for lanreotide autogel/depot 120 mg in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors: the CLARINET extension study. *J Clin Oncol*. 2017, Vol. 35, no. 15_suppl: 4089–4089. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4089
30. Phan AT, Caplin ME, Pavel ME, Ćwikla JB, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Gomez-Panzani E, Ruzsniewski PB. Effects of lanreotide Depot/Autogel in pancreatic neuroendocrine tumors: a subgroup analysis from the CLARINET study. *J Clin Oncol*. 2015. Vol. 33, no. 3_suppl:233–233. DOI: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.233
31. Ćwikla JB, Wolin EM, Pavel M, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Capdevila J, Rindi G, Lombard-Bohas C, Liyanage N, Truong Thanh X-M, Ruzsniewski P, Caplin M. *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, Issue suppl_5, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx368.023>
32. Massironi S, Conte D, Rossi RE. Somatostatin analogues in functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: literature review, clinical recommendations and schedules.// *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51 (5): 513–523.
33. Saif MW. Lanreotide for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.// *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17 (3): 443–456.
34. Kos-Kudła B. Treatment of neuroendocrine tumors: new recommendations based on the CLARINET study.// *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19 (5): 345–9.
35. Mehrvarz Sarshekeh A, Halperin DM, Dasari A. Update on management of midgut neuroendocrine tumors. *Int J Endocrine Oncol*. 2016;3(2):175–189. doi:10.2217/ije-2015-0004.