

Лечебно-диагностический  
Центр Международного  
Института  
Биологических Систем  
имени С.М. Березина,  
г. Санкт-Петербург

# ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.М.Волков

*После практически  
тридцатилетней  
стагнации в лекарственной  
терапии НЭО  
поджелудочной железы  
наступает прорыв,  
в первую очередь за счет  
активного внедрения  
молекулярно-направленной  
или таргетной терапии*

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы представляют собой неоднородную группу редко встречающихся новообразований, происходящих, как принято считать, из клеток островков или их предшественниц [1]. Заболеваемость этой патологией по данным регистра в США составляет 0,32 случая на 100000 человек в год [34], а среди всех опухолей поджелудочной железы НЭО составляют всего 1-2% [12]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 30 до 60 лет, а медиана возраста выявления болезни составляет около 50 лет [12]. Риск возникновения НЭО поджелудочной железы повышен у людей с наследственной патологией – синдромом множественной эндокринной неоплазии I типа (МЭН-1), синдромом Гиппеля-Линдау, туберозным склерозом, нейрофиброматозом [11], причем, опухоли у них развиваются на 15-20 лет раньше, чем спорадические [34].

Современная классификация, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в 2010 году, подразделяет НЭО поджелудочной железы на высокодифференцированные опухоли низкой (G1) и промежуточной (G2) степени злокачественности и низкодифференцированные высокозлокачественные (G3), так называемые, нейроэндокринные карциномы (НЭК). Причем, последние составляют всего около 2-3% НЭО данной локализации. В основу классификации положена пролиферативная активность опухолей, определяемая путем подсчета митотического индекса или индекса Ki-67 (табл.1).

Степень злокачественности наряду со стадией процесса согласно классификации TNM являются основными прогностическими факторами для этих опухолей.

Кроме того, НЭО поджелудочной железы на основании отсутствия или наличия синдрома гормональной гиперсекреции подразделяются на нефункционирующие и функционирующие. Последние характеризуются высоким уровнем секреции гормонов как ортотопической (инсулин, глюкагон, соматостатин), так и эктопической, т.е. не характерной для клеток островков поджелудочной железы (гастрин, вазоактивный интестинальный пептид, адренокортикотропный гормон) (табл.2).

Следует отметить, что выявление наличия гормонов в опухолевых клетках при иммуногистохимическом исследовании не является критерием функционирующей опухоли в отсутствие клинических проявлений синдрома гормональной гиперсекреции [12]. Опухоли, секретирующие панкреатический полипептид, также относятся к нефункционирующим ввиду отсутствия характерных симптомов гиперпродукции.

По ранее имевшимся данным доля функционирующих опухолей среди НЭО поджелудочной железы составляла 40-55% [22], однако, по результатам анализа базы

Таблица 1  
Деление НЭО по степени злокачественности (из [1])

Степень злокачественности	Митотический индекс*	Индекс Ki-67**, %
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

Примечание: \* Среднее число митозов в 10 репрезентативных полях зрения.

\*\* Число меченых антителом MIB-1 ядер на 100 учтенных.

данных NCCN в США в 2012 г. эта цифра составила только 22% [6]. Вероятнее всего данный феномен связан с учащением выявления мелких нефункционирующих опухолей (называемых микроаденомами или инциденталомами) в связи с совершенствованием и расширением использования методик диагностики, таких как КТ, МРТ и др.

По клиническому течению и прогнозу НЭО существенно отличаются от экзокринного рака поджелудочной железы, имеют более благоприятный прогноз (рис.1), причем, тогда как по заболеваемости доля НЭО среди опухолей поджелудочной железы составляет 1-2%, по распространенности они составляют 10% [33].

Лечебная тактика при НЭО также принципиально отлична от таковой при раке данной локализации, поэтому точная диагностика крайне важна для правильного определения лечебного подхода. Так при НЭО, в отличие от рака поджелудочной железы, велики возможности хирургического лечения, в некоторых случаях обосновано проведение циторедуктивных операций даже при распространенном процессе [8]. Лекарственное лечение при НЭО также кардинально отличается от терапии рака поджелудочной железы. К сожалению, в России качество диагностики НЭО поджелудочной железы уступает странам Европы, что обусловлено недостаточным лабораторным и инструментальным обеспечением, низкой осве-

Таблица 2  
Функционирующие НЭО поджелудочной железы (адаптировано из [1, 10])

Опухоль	Секретируемый биологически активный пептид	Основные симптомы	Заболеваемость (случаев на 100000 чел. в год)	Частота локализации опухоли в поджелудочной железе
Гастронома	Гастрин	Синдром Золлингера-Элиссона: пептические язвы, диарея, рефлюксная болезнь	0,05-0,15	25%
Инсулинома	Инсулин	Гипогликемия, прибавка в весе	0,1-0,2	>99%
ВИПома	Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)	Синдром Вернера-Моррисона: стойкая диарея, гипокалиемиа, ахлоргидрия	0,005-0,02	90%
Глюкагонома	Глюкагон	Диабет, некролитическая мигрирующая эритема	0,001-0,01	100%
Соматостатинома	Соматостатин	Диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь	Единичн. случаи	55%
АКТГома	АКТГ	Синдром Кушинга	Единичн. случаи	Нет данных
НЭО, вызывающие карциноидный синдром	Серотонин	Приливы, диарея, бронхообструкция	Единичн. случаи	<1% от всех карциноидов

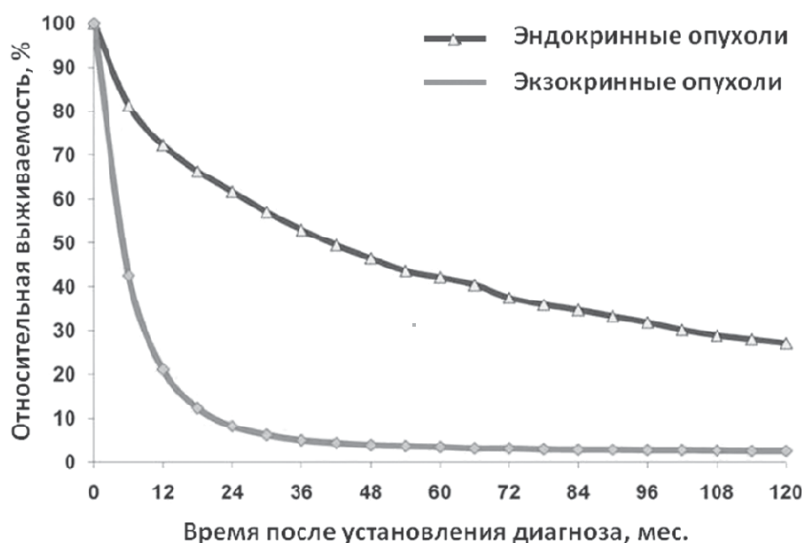


Рис.1. Кривые выживаемости больных эндокринными и экзокринными опухолями поджелудочной железы (из [25])

домленностью врачей о симптоматике этих опухолей [2]. Зачастую синдромы гормональной гиперпродукции длительное время могут оставаться без должного внимания, а в случае нефункционирующих НЭО новообразование, даже при морфологической верификации, может быть расценено как рак поджелудочной железы.

При функционирующих НЭО определяющим является своевременное распознавание гормонального синдрома (табл.2), и в дальнейшем задача диагностических мероприятий заключается в топической диагностике новообразования. При нефункционирующих опухолях в первую очередь необходимо заподозрить нейроэндокринную природу новообразования в поджелудочной железе. Для НЭО в большинстве случаев характерны крупные размеры, относительно бессимптомное течение в сравнении с аденокарциномой этой локализации [12]. Гистологическая картина в части случаев может указывать на нейроэндокринную опухоль, однако, только иммуногистохимическое исследование на сегодняшний день является основанием для постановки диагноза НЭО [1, 22].

Основные маркеры, экспрессируемые НЭО, – хромогранин и синаптофизин. Также могут экспрессироваться нейронспецифическая эналаза, CD56, но они не являются абсолютно патогномичными для этих опухолей. Помимо подтверждения нейроэндокринного происхождения опухоли при иммуногистохимическом исследовании возможно выявление экспрессии специфических пептидов (серотонина, гастрин, глюкагона, инсулина) с целью подтверждения причины гормонального синдрома. На сегодняшний день необходимым является исследование пролиферативной активности НЭО (определение индекса Ki-67 или индекса пролиферации), на которой основана современная классификация этих опухолей [1, 12, 22].

Помимо морфологической диагностики вспомогательное значение имеет и серологическая. Стандартом во всем мире считается определение уровня хромогранина А в крови, который повышен у 60% больных. Оценка динамики уровня маркера может использоваться как дополнительный показатель для отслеживания эффективности лечения [3]. Реже отмечается повышение уровня нейронспецифической эналазы, причем данный маркер характерен для НЭО низкой степени дифференцировки. Кроме этих «универсальных» маркеров также проводится определение «специфических» гормонов, секретлируемых опухолью (инсулина, глюкагона, ВИП, гастрин, панкреатического полипептида), причем при превышении определенных пороговых уровней в крови анализ имеет диагностическое значение [2, 22].

Для топической диагностики и определения распространенности процесса при НЭО поджелудочной железы используются компьютерная или магнитно-резонансная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование.

Рекомендуется проведение скintiграфии с аналогами соматостатина. В настоящее время она может быть

заменена более современной методикой – позитронно-эмиссионной томографией с аналогами соматостатина (68Ga-DOТА-ТОС/-НОС/-ТАТЕ), обладающей более высокой чувствительностью и специфичностью [22, 26]. Визуализация рецепторов соматостатина при помощи этих исследований не только позволяет оценить распространенность процесса, но и является обязательным условием для определения показаний к применению активно развивающегося метода системной лучевой терапии аналогами соматостатина, конъюгированными с радиоизотопами [28].

Помимо вышеперечисленных методов в диагностике НЭО поджелудочной железы могут применяться ангиографические исследования, пробы с измерением стимулированной секреции гормонов, которые уже были в подробностях описаны в рамках прошедшей школы, посвященной нейроэндокринным опухолям [2].

Таким образом, адекватная диагностика НЭО поджелудочной железы требует высокой квалификации врачей, современного оснащения и должна проводиться в центрах, специализирующихся на данной патологии.

На сегодняшний день излечение при этом заболевании возможно только на ранних стадиях при адекватном хирургическом подходе. Однако, около 65% НЭО поджелудочной железы выявляются уже на стадии нерезектабельного местнораспространенного или диссеминированного заболевания [34]. Основным методом лечения этих больных является лекарственная терапия, в некоторых случаях рассматриваются циторедуктивные операции, локальные методы при метастазах в печени (химиоэмболизация, радиоэмболизация, радиочастотная абляция и др.) [8, 12, 22].

До недавнего времени исследования лекарственной терапии при НЭО поджелудочной железы включали небольшие группы пациентов, носили в основном ретроспективный характер, включали пациентов с НЭО различных локализаций помимо поджелудочной железы (хотя, очевидны различия в их биологии и лекарственной чувствительности). Кроме того, проведение химиотерапии никогда не сравнивалось с симптоматическим лечением, что не позволяет судить о влиянии этого лечения на выживаемость больных [30]. Проспективные исследования III фазы практически не проводились. Помимо этого, интерпретация результатов исследований осложнялась тем, что использовались различные критерии оценки эффективности лечения. Лишь в последние годы за счет работы объединенных исследовательских групп удалось наладить проведение крупных исследований III фазы по изучению лекарственной терапии при НЭО поджелудочной железы.

С целью контроля симптомов заболевания при функционирующих НЭО поджелудочной железы всем пациентам показано проведение терапии аналогами соматостатина. На сегодняшний день препаратами выбора являются пролонгированные формы, которые вводятся 1 раз в месяц [22].

Нужны ли эти препараты при нефункционирующих НЭО поджелудочной железы? Антипролиферативный

эффект аналогов соматостатина подтвержден при карциноидах в проспективном исследовании III фазы PROMID, в котором показано преимущество пролонгированной формы октреотида перед плацебо во времени до прогрессирования (14,3 мес. против 6 мес.) [24]. Можно ли экстраполировать эти данные на НЭО поджелудочной железы – дискуссионный вопрос. Cheema A. и соавт. в крупном ретроспективном анализе показали, что 5-летняя выживаемость при диссеминированных функционирующих и нефункционирующих НЭО поджелудочной железы оказалась выше у больных, получавших аналоги соматостатина (63% против 46%) [4]. В настоящее время проводится проспективное исследование CLARINET, в котором сравниваются ланреотид и плацебо у больных нефункционирующими НЭО поджелудочной железы. Ожидается, что результаты этого исследования ответят на вопрос о противоопухолевой активности аналогов соматостатина при НЭО данной локализации.

Также в рамках симптоматической терапии применяются ингибиторы протонной помпы при гастриномах, диазоксид, бета-блокаторы и глюкокортикоиды с целью коррекции гипогликемии при инсулиномах [22].

С 1982 г. и до недавнего времени единственным цитостатиком, одобренным FDA к применению при дифференцированных (G1/G2) НЭО поджелудочной железы, был стрептозотоцин. Препарат природного происхождения, привлек к себе внимание тем, что в исследованиях на животных приводил к развитию диабета за счет выраженного токсического эффекта на бета-клетки островков поджелудочной железы [29]. В исследованиях при инсулиномах у людей препарат показал симптоматические и объективные эффекты, что повело за собой исследования в комбинациях с другими цитостатиками. Так в проспективном исследовании комбинации стрептозотоцина с доксорубицином или 5-фторурацилом и хлорозотоцин в монорежиме показали объективные эффекты в 69%, 45% и 30% случаев соответственно [21]. На этом основании комбинация стрептозотоцина с доксорубицином стала наиболее популярной, однако, высокая токсичность данного режима (миелосупрессия, нефротоксичность, астения) ограничивала его широкое применение. Кроме того, в указанном исследовании помимо стандартных критериев оценки эффекта использовались биохимические, и, таким образом, истинная частота регрессов осталась неизвестной. В последующих, в основном, небольших ретроспективных работах с применением комбинаций на основе стрептозотоцина частота объективных ответов составляла от 6% до 39% [5, 13]. На сегодняшний день стрептозотоцин не зарегистрирован в России, а за рубежом его доступность становится все более ограниченной.

В недавно проведенных небольших ретроспективных работах при НЭО поджелудочной железы многообещающие результаты показал темозоломид. В монорежиме отмечены объективные эффекты у 25% пациентов [18]. При этом токсичность по сравнению со стрептозотоцином была значительно ниже. В комбинациях эффектив-

ность препарата оказалась еще более впечатляющей. Так сочетание темозоломида с капецитабином показало частоту объективных эффектов 70% в группе из 30 больных НЭО поджелудочной железы, а время до прогрессирования составило 18 месяцев [27]. Запланировано проведение проспективного исследования по сравнению монотерапии темозоломидом и комбинации последнего с капецитабином [16].

Что касается низкодифференцированных НЭО, стандартным режимом химиотерапии для них по сей день является комбинация цисплатина и эпопозида, показавшая частоту объективных эффектов до 67% [20]. Ввиду редкости этих опухолей в поджелудочной железе данные происходят из исследований, включающих анапластические варианты НЭО различных локализаций. Недавним продвижением в лечении этого варианта НЭО стали данные об эффективности химиотерапии на основе темозоломида в качестве второй линии [32].

Помимо химиотерапии в Западной Европе широкое применение в лечении НЭО различных локализаций получила системная лучевая терапия с использованием аналогов сандостатина, конъюгированных с радиоизотопами индия, иттрия или лютеция [28]. В самом крупном ретроспективном анализе клинические эффекты зарегистрированы у 46% больных НЭО гастроэнтеропанкреатической локализации (2% полных, 28% частичных и 16% минимальных регрессов), медиана времени до прогрессирования составила 40 месяцев, а медиана общей выживаемости – 128 месяцев [17]. Данный метод, однако, на сегодняшний день доступен только в некоторых странах Западной Европы.

Основной прорыв в лечении НЭО поджелудочной железы, произошедший в последние годы, связан с таргетной терапией. Предпосылками к исследованиям в этом направлении явились молекулярные аномалии, наблюдаемые при наследственных синдромах, связанных с повышенным риском НЭО поджелудочной железы, в частности нарушения, затрагивающие сигнальный каскад mTOR, при туберозном склерозе, нарушения в регуляции ангиогенеза при синдроме Гиппеля-Линдау [11]. Помимо этого в 85% случаев при спорадических дифференцированных НЭО поджелудочной железы отмечено снижение экспрессии ключевых белков сигнального каскада mTOR – PTEN и TSC2 [19]. Также при этих опухолях показана повышенная экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), связанная с активацией ангиогенеза и плохим прогнозом [36].

В 2011 году для лечения G1/G2 НЭО поджелудочной железы были одобрены два новых таргетных препарата. Один из них – эверолимус, низкомолекулярный ингибитор mTOR. В проспективном рандомизированном исследовании III фазы RADIANT-3, включавшем 410 пациентов, при сравнении с плацебо препарат увеличил время до прогрессирования до 11 мес. против 4,6 мес. ( $p < 0,001$ ) [35]. При этом частота объективных эффектов оказалась невелика: 5% по сравнению с 2% в группе плацебо. Общая выживаемость значимо не отличалась меж-



Рис.2. Алгоритм лечения НЭО поджелудочной железы согласно рекомендациям ESMO (адаптировано из [22])

ду группами, что, вероятно, связано с назначением эверолимуса пациентам из группы плацебо после прогрессирования.

Второй препарат, одобренный в 2011 г. – сунитиниб, антиангиогенный препарат, низкомолекулярный ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR) и тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). Исследование III фазы по сравнению препарата с плацебо было преждевременно прекращено после набора 171 пациента в связи с выявленной более высокой частотой серьезных нежелательных явлений и смертей в группе плацебо и преимуществом сунитиниба во времени до прогрессирования. На момент закрытия исследования время до прогрессирования в исследовательской группе оказалось 11,4 мес. по сравнению с 5,5 мес. в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) [23]. Частота объективных эффектов составила 9,3% для сунитиниба против 0% для плацебо. Общая выживаемость опять же не отличалась между группами, вероятно, по причине применения у 69% пациентов сунитиниба после прогрессирования в контрольной группе [31].

Таким образом, оба препарата показали идентичные результаты при НЭО поджелудочной железы. Вопрос о выборе между ними в клинической практике остается открытым.

В настоящее время изучаются также комбинации mTOR-ингибиторов с антиангиогенными препаратами. В продолжающемся исследовании II фазы комбинация

темзиролимуса с бевацизумабом показала частоту объективных эффектов 52% и 6-месячную выживаемость 84% [9]. Не менее многообещающие результаты показывают и комбинации химиотерапии с бевацизумабом или эверолимусом с частотой объективных эффектов 33-56% [7, 14, 15].

С учетом имеющихся данных Европейская Ассоциация Медицинских Онкологов (ESMO) на сегодняшний день предлагает следующий алгоритм лечения НЭО поджелудочной железы (рис.2).

### Заключение

После практически тридцатилетней стагнации в лекарственной терапии НЭО поджелудочной железы наступает прорыв, в первую очередь, за счет активного внедрения молекулярно-направленной или таргетной терапии. Дальнейший прогресс в этой области ожидается в ближайшее время в связи с активным проведением многоцентровых проспективных исследований, число которых растет за счет усилий объединенных исследовательских групп.

Помимо совершенствования самих методов терапии для улучшения результатов лечения НЭО поджелудочной железы на популяционном уровне обязательным условием должно стать обеспечение адекватной и своевременной диагностики этой патологии за счет повышения уровня осведомленности врачей и создания необходимой инструментальной и лабораторной базы.

## Список литературы

1. Гуревич Л.Е. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – 4-е изд., доп. и перераб. / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань, 2012. – Гл.34. – С.469-482.
2. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практическая онкология. – 2005. – Т.6, №4. – С.206-212.
3. Baudin E., Gigliotti A., Ducreux M. et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol.78. – №8. – P.1102-1107.
4. Cheema A., Weber J., Kvols L., Strosberg J. Octreotide use in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors // J.Clin.Oncol. – 2012. – Vol.29(suppl.): Abstr. – e14579.
5. Cheng P., Saltz L. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma // Cancer. – 1999. – Vol.86. – №6. – P.944-948.
6. Choti M., Bobiak S., Strosberg J. et al. Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the NCCN NET database // J.Clin.Oncol. – 2012. – Vol.30 (suppl.): Abstr. 4126.
7. Ducreux M., Seitz J-F., Smith D. et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of patients with metastatic well-differentiated duodeno-pancreatic endocrine tumors (BETTER study) // J.Clin.Oncol. – 2012. – Vol.30(Suppl.). – Abstr. 4036.
8. Fendrich V., Waldmann J., Bartsch D. et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.6. – №7. – P.419-428.
9. Hobday T., Qin R., Reidy D. et al. Multicenter phase II trial of temsirolimus (TEM) and bevacizumab (BEV) in pancreatic neuroendocrine tumor (PNET): Results of a planned interim efficacy analysis // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol.30(Suppl.). – Abstr.4047.
10. Jensen R. Pancreatic endocrine tumors: recent advances // Ann. Oncol. – 1999. – Vol.10., Suppl. 4. – P.170-176.
11. Jensen R., Berna M., Bingham D. et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies // Cancer. – 2008. – Vol.113. – №7. – P.1807-1843.
12. Klimstra D., Arnold R., Capella C. et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas // WHO classification of tumors of the digestive system - 4<sup>th</sup> edition / edited by Fred T. Bosman et. al. – IARC: Lyon, 2010. – Ch.12. – P.322-326.
13. Kouvaraki M., Ajani J., Hoff P. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas // J.Clin.Oncol. – 2004. – Vol.22. – №23. – P.4762-4771.
14. Kulke M., Blaszkowsky L., Zhu A. et al. Phase I/II study of everolimus (RAD001) in combination with temozolomide (TMZ) in patients (pts) with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET) // Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings. – 2010. – Abstr. 223.
15. Kulke M., Stuart K., Earle C. et al. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors // J.Clin.Oncol. – 2006. – Vol.24:189s. – Abstr. 4044.
16. Kulke M., Siu L., Tepper J. et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – №7. – P.934-943.
17. Kwekkeboom D., de Herder W., Kam B. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – №13. – P.2124-2130.
18. Maire F., Hammel P., Faivre S. et al. Temozolomide: a safe and effective treatment for malignant digestive endocrine tumors // Neuroendocrinology. – 2009. – Vol.90. – №1. – P.67-72.
19. Missiaglia E., Dalai I., Barbi S. et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – №2. – P.245-255.
20. Moertel C., Kvols L., O'Connell M. et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // Cancer. – 1991. – Vol.68. – №2. – P.227-232.
21. Moertel C., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol.326. – №8. – P.519-523.
22. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2012. – Vol.23, Suppl.7. – P.vii124-vii130.
23. Raymond E., Daban L., Raoul J. L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.364. – №6. – P. 501-513.
24. Rinke A., Muller H., 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. – Vol.27. – №28. – P.4656-4663.
25. Ries L., Young J., Keel G. et al., eds. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U. S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007. NIH Pub. No. 07-6215.

26. *Rust E, Hubele F, Marzano E. et al.* Nuclear medicine imaging of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. The key role of cellular differentiation and tumor grade: from theory to clinical practice // *Cancer Imaging*. – 2012. – Vol.12. – P.173-184.
27. *Strosberg J, Fine R, Choi J. et al.* First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *Cancer*. – 2011. – Vol.117. – №2. – P. 268-275.
28. *Teunissen J, Kwekkeboom D, Valkema R. et al.* Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2011. – Vol.18., Suppl. 1. – P. S27-S51.
29. *Vavra J, Deboer C, Dietz A. et al.* Streptozotocin, a new antibacterial antibiotic // *Antibiot. Annu.* – 1959. – Vol.7. – P. 230-235.
30. *Veenhof C.* Pancreatic endocrine tumours, immunotherapy and gene therapy: chemotherapy and interferon therapy of endocrine tumours // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol.10., Suppl. 4. – P. 185-187.
31. *Vinik A, Cutsem E, Niccoli P. et al.* Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patient with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET) // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30.(Suppl.): Abstr. 4118.
32. *Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S. et al.* Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy // *Cancer*. – 2011. – Vol.117. – №20. – P. 4617-4622.
33. *Yao J, Eisner M, Leary C. et al.* Population-based study of islet cell carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol.14. – №12. – P. 3492-3500.
34. *Yao J, Hassan M, Phan A. et al.* 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. – Vol.26. – №18. – P. 3063-3072.
35. *Yao J, Shah M, Ito T. et al.* Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.364. – №6. – P. 514-523.
36. *Zhang J, Jia Z, Li Q. et al.* Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors // *Cancer*. – 2007. – Vol.109. – №8. – P. 1478-1486.