

**Т.М. Черных<sup>1</sup>, Д.А. Малюгин<sup>1</sup>, М.В. Хачатуров<sup>2</sup>, В.И. Золоедов<sup>1</sup>**  
**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ**  
**ГОРМОНАЛЬНО АКТИВНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**  
**ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИСКЛЮЧАЯ ИНСУЛИНОМУ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, <sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Резюме. Распространенность нейроэндокринных опухолей (НЭО) в последние годы растет. Наиболее частой локализацией НЭО является желудочной-кишечный тракт, в частности - поджелудочная железа (ПЖ). Среди гормонально активных НЭО ПЖ самыми распространенными являются инсулинома, гастринома, глюкагонома и ВИПома. Вопросы лечения трех последних в научной литературе затрагиваются редко ввиду их низкой распространенности. Целью настоящего обзора является обобщение последних сведений о лечении таких гормонально активных опухолей ПЖ как гастринома, ВИПома и глюкагонома (исключая инсулиному). Для лечения гастрином применяется симптоматическая терапия, включающая антисекреторные препараты (в основном, ингибиторы протонной помпы), хирургическое лечение применяется в настоящее время чаще, чем в прошлом. В лечении ВИПома основную роль также играет симптоматическая терапия, поскольку опухоль зачастую является злокачественной, а к моменту постановки диагноза большая часть пациентов имеют метастазы. Симптоматическое лечение включает восполнение жидкости и электролитов, в том числе с помощью инфузионной терапии, назначение аналогов соматостатина, противодиарейных средств. Для лечения глюкагоном применяются аналоги соматостатина, резекция первичной опухоли поджелудочной железы. При метастатически-распространенных НЭО используется хирургическое лечение, эмболизация опухоли, абляция, таргетная терапия, в ряде случаев — трансплантация печени.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль; поджелудочная железа; гастринома; глюкагонома; ВИПома; лечение.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются гетерогенной группой новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Наиболее частой локализацией НЭО является желудочно-кишечный тракт (66 %), в частности поджелудочная железа (ПЖ) [1]. Данные по распространенности НЭО ограничены, однако наблюдается четкая тенденция к росту заболеваемости. По данным популяционного исследования, проведенного в Канаде, заболеваемость НЭО увеличилась с 2,48 до 5,86 на 100 000 человек за период с 1994 по 2009 год [2]. Большинство НЭО являются гормонально неактивными, а среди гормонально активных НЭО ПЖ наиболее часто встречаются инсулинома, гастринома, глюкагонома и ВИПома [3]. Гормонально активные опухоли протекают значительно тяжелее, поскольку сопровождаются яркой симптоматикой, обусловленной гиперсекрецией гормонов. Инсулиноме посвящено достаточно обширное количество исследований, обзорных статей и рекомендаций по лечению, в то время как остальные гормонально активные опухоли зачастую остаются «незамеченными», ввиду их редкой встречаемости.

Целью настоящего обзора является обобщение последних сведений о лечении таких гормонально активных опухолей ПЖ как гастринома, ВИПома и глюкагонома (исключая инсулиному).

*Общие подходы к симптоматическому лечению НЭО аналогами соматостатина.*

Аналоги соматостатина (октреотид и ланреотид) связываясь с рецепторами sst2 и sst5, ингибируют секрецию гормонов диффузной эндокринной системы желудочно-кишечного тракта, подавляя таким образом симптомы, обусловленные гиперсекрецией гормонов. Следует отметить, что аналоги соматостатина обладают также антипролиферативным эффектом [4].

Наиболее распространенными побочными эффектами при использовании октреотида являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: боли, метеоризм, желчнокаменная болезнь, синдром мальабсорбции. Стартовая доза октреотида - 100 мкг 3 раза в день [1]. Доза октреотида может быть увеличена до 40–60 мг 1 раз в 28 дней, либо возможно уменьшить интервалы между введениями аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 дней. Для ланреотида рекомендуемая доза составляет 120 мг подкожно каждые 4 недели, при прогрессировании возможно уменьшение интервала между введениями до 2–3 недель или эскалация дозы до 180 мг. При прогрессировании заболевания дозу аналогов соматостатина необходимо увеличить либо сократить интервалы между введениями, второй компонент комбинированной терапии (таргетный препарат, цитостатик, ИФН- $\alpha$ ) следует отменить и заменить на другое лечение. После завершения курса комбинированного лекарственного лечения назначаются поддерживающие дозы аналогов соматостатина [5].

*Гастронома.*

Гастронома может носить как спорадический характер, так и являться проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1). Для симптоматического лечения гастриномы используются ингибиторы протонной помпы (ИПП), к которым относятся омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол. Данные лекарственные средства являются препаратами выбора, при чем преимущество какого-либо из вышеуказанных препаратов не установлено [6]. Большинству пациентов требуются дозы, эквивалентные дозам ИПП при язвенной болезни, т. е. 20 мг/сут [6]. Пациентам с осложнениями (МЭН-1, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, гиперпаратиреоз, перенесенная резекция желудка) обычно требуются более высокие дозы ИПП, при чем увеличение дозы целесообразно осуществлять за счет частоты приема препарата, а не за счет увеличения разовой дозы [6]. Длительное лечение ИПП у пациентов с гастриномой является безопасным, необходимость прекратить лечение отмечается редко. Тем не менее следует помнить о развитии некоторых характерных побочных эффектов, таких как мальабсорбция (в первую очередь, нарушение всасывания витамина В12, железа и кальция) и гипергастринемия. Согласно данным систематического обзора, длительный прием ИПП вызывает умеренную гипергастринемию (повышение уровня гастрин в 1-3 раза относительно верхней границы нормы, т. е. 100 пг/мл), а также повышение частоты гиперплазии ECL-клеток (на 7,8% - 52% по данным разных авторов), что увеличивает риск карциноидных опухолей желудка [7].

ИПП могут использоваться в парентеральных формах, например, у пациентов в послеоперационном периоде или во время химиотерапии [8]. Антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в настоящее время используются редко из-за необходимости высоких доз, частых приемов, тщательной титрации дозы, непрерывной инфузии при парентеральном приеме [8], а также развития тахифилаксии [6]. Тем не менее, антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов могут применяться у больных, которые по тем или иным причинам не могут принимать ИПП.

Что касается хирургического лечения, в последние годы отмечается тенденция к более активному применению хирургического вмешательства. У пациентов со спорадическими гастриномами рекомендуется осуществлять резекцию опухоли, в случае если отсутствует высокий риск послеоперационных осложнений. У пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, отмечается более высокая выживаемость и низкая частота развития метастазов в печень, являющихся типичной локализацией гастрином ПЖ [6]. Стандартная операция при гастриномах включает следующие мероприятия: тщательный осмотр двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и брюшной полости, маневр Кохера для исследования головки поджелудочной железы, дуоденотомия с трансиллюминацией двенадцатиперстной кишки или без нее; плановая резекция панкреатических/дуоденальных лимфатических узлов; тщательный осмотр желчевыводящих путей и печени, а также интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) поджелудочной железы. Что касается гастрином, ассоциированных с МЭН-1, вопрос об их хирургическом лечении является довольно неоднозначным. Многие исследования демонстрируют, что у пациентов с МЭН-1 стандартная операция, включающая локальную резекцию или энуклеацию опухоли, даже с дуоденотомией редко приводит к излечению, поскольку у данной категории пациентов, практически всегда имеются множественные дуоденальные гастриномы, размеры которых чрезвычайно малы (менее 0.5 см), в связи с чем их редко обнаруживают во время операции, а также более половины больных имеют метастазы в лимфатические узлы [6]. Стойкой ремиссии можно достигнуть только при выполнении резекции Уиппла, которую рутинно выполнять не рекомендуется, поскольку она сопряжена с высоким риском послеоперационных осложнений [6].

Согласно рекомендациям ряда сообществ, таких как ENET, NANETs и Endocrine Society, у пациентов с панкреатическими НЭО размером менее 1.5-2 см рекомендуется консервативное лечение и динамическое наблюдение [9, 10]. Это связано с тем, что у таких пациентов риск послеоперационных осложнений превышает пользу от вмешательства, а во-вторых — опухоли менее 2 см при МЭН-1 относительно стабильны и редко быстро увеличиваются в размерах. У пациентов с МЭН-1 отмечается повышенная частота сахарного диабета, и при обширных резекциях ПЖ их состояние может значительно ухудшиться [6].

Лапароскопические операции у пациентов с гастриномами используются значительно реже, чем при других НЭО, ассоциированных с МЭН-1 (в т.ч.

инсулиномы). Тем не менее, лапароскопические методики безопасны и вполне могут применяться у пациентов с гастриномой, в случае если опухоль ограничена хвостом ПЖ, в том числе и при МЭН-1 [11]. Другой важной проблемой является выбор методики визуализации для пациентов, которым необходимо длительное динамическое наблюдение. Одним из наиболее чувствительных методов, особенно для внутрипанкреатических гастрином, является эндоскопическое УЗИ. Недостатком метода является его инвазивность и необходимость использования наркоза [6]. Однако при МЭН-1, а также и при спорадических гастриномах, опухоли зачастую локализуются вне ПЖ, и эффективность эндоскопического УЗИ в данном случае ниже [12]. Однако другие методы исследования, такие как КТ и МРТ являются менее чувствительными и зачастую не визуализируют опухоли менее 1.5 см [6]. В связи с этим у пациентов с МЭН-1 определенный интерес представляют другие методики исследования, в частности ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС, продемонстрировавшая высокую чувствительность и специфичность для НЭО, в том числе внутрипанкреатических [6]. Существенным недостатком метода является воздействие ионизирующего излучения, которое может быть особенно опасным для пациентов с МЭН-1, поскольку для них характерно нарушение функции белка менина, участвующего в репарации ДНК, что обуславливает повышенную чувствительность клеток к воздействию излучения. В связи с этим остается нерешенным вопрос - с какой частотой возможно обследовать пациентов с МЭН-1 данным методом [6].

#### *ВИПома*

ВИПомы – редкие нейроэндокринные опухоли, секретирующие вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Данный тип опухоли был описан Вернером и Моррисоном в 1958 году как опухоль поджелудочной железы, приводящая к диарее и гипокалиемии. ВИПома встречается с частотой от 0,05 до 0,2 случаев на сто тысяч человек в год, и может возникать как у детей, так и у взрослых [13]. У взрослых чаще всего возникают в возрасте от 30 до 50 лет и в 95% случаев являются частью поджелудочной железы. Сообщалось о небольшой доле опухолей, секретирующих ВИП, таких как рак легкого, колоректальный рак, ганглионейробластома, феохромоцитомы, гепатомы и опухоли надпочечников [14]. Большинство ВИПом возникают как изолированные опухоли, у меньшей части пациентов они являются частью синдромов множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1). Приблизительно у 70-90% пациентов ВИПома является злокачественной, а в 40-70% случаев - имеет метастазы к моменту постановки диагноза, преимущественно в печень, лимфатические узлы, кости [15]. У детей же ВИПомы редко возникают в поджелудочной железе. Вместо этого опухоли, секретирующие ВИП, обычно возникают в симпатических ганглиях (например, ганглионейробластомы или ганглионевромы) и мозговом веществе надпочечников [16]. Размеры опухоли варьируют от 2 до 10 см, в среднем до 5 см [17].

ВИП также вызывает расширение сосудов, ингибирование секреции желудочного сока, повышает резорбцию костей и усиливает гликогенолиз, приводя к

покраснению кожных покровов, гипохлоргидрии, гиперкальциемии и гипергликемии у пациентов. Именно поэтому в первую очередь следует назначить симптоматическое лечение, которое включает в себя восполнение жидкости и электролитов. Многим пациентам ежедневно требуются значительные объемы жидкости и внутривенная инфузия электролитных препаратов.

Наиболее эффективным методом при ВИПоми следует считать хирургическое лечение, особенно при опухоли без метастазов. При операбельном процессе всегда рекомендуется хирургическое лечение [18]. Что касается метастатической ВИПомы, согласно рекомендациям ENETS оперативное лечение у таких больных противопоказано [19]. Однако в последнее время в литературе появляются публикации, сообщающие об обнадеживающих результатах хирургического лечения. Например, Ueda и соавт. (2017) описали успешную резекцию ВИПомы в хвосте поджелудочной железы с метастазами в парааортальные лимфатические узлы у 72-летней женщины. При этом у пациентки при 11-месячном наблюдении рецидива выявлено не было [20]. Таким образом, при неоперабельных ВИПомах хирургический метод может использоваться для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях, и может применяться этапно или совместно с лекарственной терапией, что позволяет достичь значительного уменьшения проявлений гиперсекреции ВИП. Однако при высокой степени операционного риска следует отдать предпочтение малоинвазивным вмешательствам и химиотерапии. Аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид) ингибируют секрецию ВИП и являются препаратами выбора для контроля диареи у пациентов с ВИПомой. Пациенты могут использовать октреотид короткого действия для купирования симптомов, пока происходит титрация дозы [21].

Глюкокортикостероиды, клонидин и лоперамид применяются у пациентов с выраженным диарейным синдромом, рефрактерным к аналогам соматостатина [14]. В исследовании «Repurposing calcium sensing receptor agonist cinacalcet for treatment of CFTR-mediated secretory diarrheas» показано, что цинакальцет (агонист кальций-чувствительных рецепторов) может использоваться для лечения секреторной диареи при ВИПомах [22]. Глюкагонома. Глюкагономы — еще один вид редких нейроэндокринных опухолей энтодермального происхождения, секретирующих глюкагон. В 1966 году McGavran и его коллеги выявили классические симптомы диабета и дерматита, а также повышенный уровень глюкагона, связанный с метастатической альфа-клеточной опухолью островков поджелудочной железы. Глюкагономы возникают из альфа-клеток островков поджелудочной железы. Большинство глюкагоном одиночные и почти всегда локализуются в дистальной части поджелудочной железы. Глюкагономы встречаются редко, с ежегодной заболеваемостью от 0,01 до 0,1 новых случаев на 1 000 000 человек [10].

Когда опухоль локализована на момент постановки диагноза, наиболее эффективным методом лечения является радикальное хирургическое вмешательство - резекция первичной опухоли поджелудочной железы. Тип резекции зависит от

локализации и протяженности опухоли во время лапаротомии. Более того, хирургическое лечение рекомендуется проводить даже в случае возникновения местных или отдаленных метастазов, а также сосудистой инвазии [23]. Малоинвазивные вмешательства, такие как микроволновая абляция или РЧА могут использоваться для опухолей размером до 5 см. При нерезектабельной глюкога номе целесообразно использовать эмболизацию печеночных артерий (в том числе химиоэмболизацию и радиоэмболизацию) [24].

Аналоги соматостатина, в частности октреотид, эффективны при глюкога номе для устранения некролитической мигрирующей эритемы. Более того, аналоги соматостатина способствуют уменьшению размера опухоли и снижению уровня глюкогона в крови [25]. В качестве химиотерапевтического наибольшим эффектом обладают сунитиниб и эверолимус [26, 27]. Лечение метастатически-распространенных НЭО. Для лечения метастатического заболевания печени может быть использовано хирургическое лечение (при отсутствии заболеваний печени с выраженным нарушением функций, а также при отсутствии метастазов) [28]. В качестве альтернативных методов могут выступать: эмболизация печеночных артерий, абляция опухоли (с использованием радиочастотных, микроволновых волн, а также криоабляция) [1], а также трансплантация печени. Однако, что касается трансплантации печени, опыт ее применения в настоящее время ограничен, тем не менее, метод может быть перспективен у пациентов со множественными печеночными метастазами при отсутствии метастазов в других органах. Для пациентов, у которых заболевание прогрессировало на аналогах соматостатина и у которых объем опухоли можно уменьшить методом циторедукции, может быть рекомендовано лечение молекулярно-таргетными препаратами: ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб и др.) и ингибиторами mTOR (эверолимус и др.) [1]. Радионуклидная терапия пептидных рецепторов (РТПР) является еще одним вариантом для прогрессирующих НЭО поджелудочной железы, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы. Симптоматические и радиологические ответы были отмечены при лечении функциональных НЭО поджелудочной железы, включая ВИПо му, с помощью Lu177-dotatate РТПР [29]. Данный метод также продемонстрировал эффективность у пациентов с глюкога номой [30]. Для пациентов с выраженной симптоматикой из-за большого размера опухоли или с быстро растущими метастазами в качестве начального лечения используется химиотерапия вместе с аналогом соматостатина. В зависимости от степени дифференцировки опухоли применяют разные схемы терапии, однако опыт применения системной химиотерапии у пациентов с ВИПо мами и глюкога номами недостаточен [1].

Роль иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек только начинает изучаться у пациентов с высокодифференцированными НЭО.

Выводы. В литературе представлено широкое разнообразие методов лечения НЭО, находящихся в арсенале медицинских работников. Однако в настоящее время отсутствует четкий лечебный алгоритм для гормонально активных НЭО ПЖ, что

связано, вероятно, с низкой частотой встречаемости подобных опухолей и отсутствием достаточного количества рандомизированных контролируемых испытаний, проспективных исследований.

Немаловажной проблемой является отсутствие в медицинских организациях соответствующего оборудования, что зачастую и определяет выбор лечебной тактики. Интерес к вопросам лечения нейроэндокринных опухолей в последние годы растет и изучение данной проблемы должно продолжаться.

***Литература.***

1. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российская Ассоциация Эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по нейроэндокринным опухолям. Доступ по ссылке: <https://oncology-association.ru/clinicalguidelines>
2. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589-597. doi:10.1002/cncr.29099
3. G. Muscogiuri, B. Altieri, M. Albertelli, A. Dotto, R. Modica, L. Barrea, G. Fanciulli, T. Feola, R. Baldelli, R.M. Ruggeri, M. Gallo, V. Guarnotta, P. Malandrino, E. Messina, M.A. Venneri, E. Giannetta, D. Ferone, A. Colao, A. Faggiano. Epidemiology of pancreatic neuroendocrine neoplasms: a gender perspective. *Endocrine*. 2020 Aug;69(2):441-450. doi: 10.1007/s12020-020-02331-3
4. M. H. Kulke, 'Somatostatin Analogues in Neuroendocrine Tumors', *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 14, no. 3, pp. 241–242, Mar. 2016, doi: 10.6004/jnccn.2016.0029.
5. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 30
6. R.T. Jensen, T. Ito. Gastrinoma. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; November 21, 2020.
7. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):649-663. doi:10.1111/apt.13324
8. T. Ito, H. Igarashi, H. Uehara, and R. T. Jensen, 'Pharmacotherapy of Zollinger–Ellison syndrome', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 14, no. 3, pp. 307–321, Feb. 2013, doi: 10.1517/14656566.2013.767332.
9. M. Falconi et al., 'ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors', *Neuroendocrinology*, vol. 103, no. 2, pp. 153–171, 2016, doi: 10.1159/000443171.
10. R. T. Jensen et al., 'ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes', *Neuroendocrinology*, vol. 95, no. 2, pp. 98–119, 2012, doi: 10.1159/000335591.
11. C. L. Lopez et al., 'Minimally Invasive Versus Open Pancreatic Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1', *World J Surg*, vol. 40, no. 7, pp. 1729–1736, Jul. 2016, doi: 10.1007/s00268-016-3456-7.
12. T. Ito and R. T. Jensen, 'Imaging in multiple endocrine neoplasia type 1: recent studies show enhanced sensitivities but increased controversies', *International Journal of Endocrine Oncology*, vol. 3, no. 1, pp. 53–66, Feb. 2016, doi: 10.2217/ije.15.29.
13. T. Ito, H. Igarashi, and R. T. Jensen, 'Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances', *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 26, no. 6, pp. 737–753, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.003.
14. G. K. Dimitriadis, M. O. Weickert, H. S. Randeve, G. Kaltsas, and A. Grossman, 'Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours', *Endocrine-Related Cancer*, vol. 23, no. 9, pp. R423–R436, Sep. 2016, doi: 10.1530/ERC-16-0200.

15. Adam N, Lim SS, Ananda V, Chan SP. VIPoma syndrome: challenges in management. *Singapore Med J.* 2010;51(7):e129-e132.
16. O.A. Belej, E.R. Heredeia, E. Boeriu, et al. Verner-Morrison syndrome. Literature review. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(2):371-376.
17. V. E. Zagainov, V. A. Belskii, K. G. Korneva, D. M. Kuchin, and A. A. Baranova, 'A rare case report of surgical treatment of pancreatic VIPoma', *Ann. hir. gepatol.*, vol. 25, no. 1, pp. 113– 118, Mar. 2020, doi: 10.16931/1995-5464.20201113-118.
18. Schizas D, Mastoraki A, Bagias G, et al. Clinicopathological data and treatment modalities for pancreatic vipomas: a systematic review. *J BUON.* 2019;24(2):415-423.
19. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):255-265. doi:10.1159/000464292
20. Ueda Y, Toyama H, Terai S, et al. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2017;44(12):1976-1978.
21. J. K. Ramage et al., 'Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)', *Gut*, vol. 61, no. 1, pp. 6–32, Jan. 2012, doi: 10.1136/gutjnl-2011-300831.
22. A. A. Oak, P. D. Chhetri, A. Rivera, A. S. Verkman, and O. Cil, 'Repurposing calcium sensing receptor agonist cinacalcet for treatment of CFTR-mediated secretory diarrheas', *JCI Insight*, Jan. 2021, doi: 10.1172/jci.insight.146823.
23. Norton JA, Harris EJ, Chen Y, et al. Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. *Arch Surg.* 2011;146(6):724-732. doi:10.1001/archsurg.2011.129
24. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e8-e21. doi:10.1016/S1470- 2045(13)70362-0
25. Kimbara S, Fujiwara Y, Toyoda M, et al. Rapid improvement of glucagonoma-related necrolytic migratory erythema with octreotide. *Clin J Gastroenterol.* 2014;7(3):255-259. doi:10.1007/s12328-014-0471-9
26. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [published correction appears in *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1082]. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-513. doi:10.1056/NEJMoa1003825
27. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-523. doi:10.1056/NEJMoa1009290
28. C. G. Tran, S. K. Sherman, C. Chandrasekharan, and J. R. Howe, 'Surgical Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases', *Surgical Oncology Clinics of North America*, vol. 30, no. 1, pp. 39–55, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.soc.2020.08.001.
29. W. T. Zandee et al., 'Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 104, no. 4, pp. 1336–1344, Apr. 2019, doi: 10.1210/jc.2018- 01991.
30. W. Makis, K. McCann, T. A. Riauka, and A. J. B. McEwan, 'Glucagonoma Pancreatic Neuroendocrine Tumor Treated With 177Lu DOTATATE Induction and Maintenance Peptide Receptor Radionuclide Therapy', *Clinical Nuclear Medicine*, vol. 40, no. 11, pp. 877–879, Nov. 2015, doi: 10.1097/RLU.0000000000000891.

**Abstract.**

**T.M. Chernykh<sup>1</sup>, D.A. Malyugin<sup>1</sup>, M.V. Khachaturov<sup>2</sup>, V.I. Zoloedov<sup>1</sup>**

**CURRENT VIEWS ON THE TREATMENT OF HORMONALLY**

**ACTIVE NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS, EXCLUDING INSULINOMA**

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University, <sup>2</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The prevalence of neuroendocrine tumors (NETs) has been increasing in recent years. The most common localization of NET is the gastric-intestinal tract, in particular the pancreas (PV). Among hormonally active NETs, the most common are insulinoma, gastrinoma, glucagonoma and VIPoma. The treatment of the latter three is rarely addressed in the scientific literature due to their low prevalence. The purpose of this review is to summarize the latest information on the treatment of hormone-active RV tumors such as gastrinoma, VIPom and glucagonoma (excluding insulin). For treatment with gastrin,



symptomatic therapy is used, including antisecretory drugs (mainly proton pump inhibitors), surgical treatment is currently used more often than in the past. Symptomatic therapy also plays a major role in the treatment of VIP, since the tumor is often malignant, and by the time of diagnosis, most patients have metastases. Symptomatic treatment includes replenishment of fluid and electrolytes, including with the help of infusion therapy, administration of somatostatin analogues, antidiarrheal agents. Somatostatin analogues, resection of the primary pancreatic tumor are used for glucagon treatment. In metastatic-advanced NETs, surgical treatment, tumor embolization, ablation, targeted therapy, and in some cases liver transplantation are used.

Keywords: neuroendocrine tumor; pancreas; gastrinoma; glucagonoma; VIPoma; treatment.

Сведения об авторах: Черных Татьяна Михайловна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, [gosptherap@vrngmu.ru](mailto:gosptherap@vrngmu.ru); Малюгин Дмитрий Андреевич — студент ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, [dmitri.maliugin@ro.ru](mailto:dmitri.maliugin@ro.ru); Хачатуров Михаил Викторович — студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, [khachaturov.michael@gmail.com](mailto:khachaturov.michael@gmail.com); Золоедов Владимир Иванович — д.м.н., профессор каф. госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, [endokrinolog-z@mail.ru](mailto:endokrinolog-z@mail.ru)