

РЕЗЕКЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ИЛИ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СПОРАДИЧЕСКИМИ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Д.А. Салимгереева*, И.Ю. Фейдоров, И.Е. Хатьков

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Доступность современных высокоточных методов диагностики привела к увеличению выявляемости нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы. Если при локализованных функционирующих опухолях необходимость оперативного лечения не вызывает сомнений, то способа объективизации выбора тактики при нефункционирующих бессимптомных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, за исключением размера опухоли, в настоящее время нет.

Тактика лечения бессимптомных нефункционирующих нейроэндокринных опухолей T1 (размером менее 2 см) остается спорной. Согласно данным литературы, оперативное лечение образований до 2 см не всегда позволяет достичь увеличения выживаемости. В то же время даже в высокопоточных центрах операции на поджелудочной железе обладают высокой частотой осложнений и летальностью. Проспективных рандомизированных исследований, которые бы сравнивали наблюдение и оперативное лечение, на данный момент не опубликовано. Зарубежные клинические рекомендации неоднозначно отвечают на вопрос о тактике лечения подобных неоплазий, в то время как в отечественных данная проблема не освещается вовсе. Рекомендации опираются на данные гетерогенных ретроспективных исследований, поэтому задачей научного поиска является определение критериев отбора пациентов для динамического наблюдения или оперативного лечения.

В данной статье представлен обзор 60 научных публикаций, освещающих проблему.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли; панкреатические неоплазии; нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; наблюдение; панкреатодуоденальная резекция; дистальная резекция поджелудочной железы; энуклеация опухоли.

PANCREATIC RESECTIONS OR OBSERVATION IN MANAGEMENT OF SPORADIC NON-FUNCTIONING STAGE T1 NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS (PNET) (LITERATURE REVIEW)

© Diana A. Salimgereeva*, Ilia Y. Feidorov, Igor E. Khatkov

Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russia

The availability of modern high-precision diagnostic methods increased the detection rate of pancreatic neuroendocrine neoplasia (pNEN). There is no doubt concerning the necessity of surgical treatment for localized functioning tumors, while recurrently there is no objective way to choose the tactic for non-functioning asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas (pNET) with the exception of the tumor size.

Treatment tactics for non-functioning asymptomatic T1 neuroendocrine tumors (less 2 cm in size) are debatable. According to literature surgical treatment for lesions less than 2 cm does not always increase survival. In the same time even in high-volume centers pancreatic surgery shows high morbidity and mortality rate. Prospective randomized trials comparing surveillance and operative treatment are not published yet, as far as authors concerned. International guidelines answer the question of treatment such neoplasms ambiguously, while national Russian recommendations do not cover the topic. Guidelines are based on heterogeneous retrospective studies; therefore, the aim of scientific research is to determine reliable criteria for patient selection for dynamic observation or surgical treatment.

This article provides an overview of 60 scientific publications covering the problem.

KEYWORDS: neuroendocrine tumors; pancreatic neoplasms; pancreatic neuroendocrine tumor; observation; pancreaticoduodenectomy; distal pancreatectomy, tumor enucleation.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные неоплазии поджелудочной железы (НЭН ПЖ) представляют собой гетерогенную группу относительно редких образований, обладающих различным прогнозом, что определяется размером опухоли,

функциональным статусом, степенью ее дифференцировки и распространенности опухолевого процесса.

В 2019 г. в РФ в структуре НЭН всех локализаций 16,9% пришлось на ПЖ; что составляет 2–4% всех опухолей ПЖ, или порядка 7% злокачественных [1]. Заболеваемость НЭН ПЖ в мире составляет приблизительно

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

1 случай на 100 тыс. населения, пик приходится на возраст 60–80 лет [2], повсеместно отмечается ее прирост, что получило название «нейроэндокринного торнадо». Согласно данным Е. Куо и соавт. 2013 г. [3], за 22 года в США заболеваемость только малыми НЭН ПЖ (менее 2 см) увеличилась на 710,4%.

Считается, что нейроэндокринные опухоли несколько чаще встречаются у мужчин. Так, по данным М. Sonbol и соавт., к 2016 г. регистр программы Национального института рака США по надзору, эпидемиологии и результатам лечения (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program — SEER) насчитывал 8944 пациента с установленным диагнозом нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, из них мужчин — 55,3% [4]. Тем временем, по данным отечественного онкологического регистра, среди пациентов с впервые выявленными НЭН ПЖ с 2016 по 2019 гг. 59,4% составили женщины [1]. По данным SEER (на основании 43 751 наблюдения с 1975 по 2018 гг.), среди НЭН всех локализаций панкреатические обладают наименьшей медианой общей выживаемости — 67 мес [5].

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г., НЭН разделяют на нейроэндокринные опухоли (НЭО) и нейроэндокринные карциномы (НЭК). Первые представлены высокодифференцированными опухолями со степенью злокачественности G1/G2/G3, вторые же — низкодифференцированными неоплазиями (заведомо G3) [6].

Известно, что около 10% НЭН ПЖ развиваются в рамках наследственных синдромов: синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, болезнь Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь фон Реклингхаузена) и туберозный склероз (болезнь Бурневилля) [7].

На основании наличия клинически значимой гормональной гиперпродукции НЭН делят на функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие НЭН ПЖ отличаются многообразием клинических проявлений, среди наиболее распространенных: гастринома, инсулинома, глюкагонома, ВИПома, соматостатинома, опухоли, продуцирующие адренокортикотропный гормон и соматотропин-рилизинг-гормон [8]. Несмотря на название, от 60 до 100% нефункционирующих опухолей могут продуцировать хромогранин А, нейрон-специфическую енолазу, панкреатический полипептид, мотилин, грелин, нейротензин или субъединицы человеческого хорионического гонадотропина, которые, однако, не вызывают клинически значимых синдромов [9].

Необходимость оперативного лечения при локализованных функционирующих опухолях не вызывает сомнений. Для лечения мелких инсулином (менее 2 см) может быть рассмотрена энуклеация опухоли с учетом низкой частоты ее метастазирования и рецидива (через 10 лет после радикального удаления составляет 7% [10]) и высокой успешности оперативного лечения (98%) [11]. Для гастрином возможно выполнение энуклеации с лимфаденэктомией [12]. Другие функционирующие опухоли обладают менее благоприятным прогнозом и требуют выполнения стандартных резекций ПЖ (панкреатодуоденальная резекция, дистальная резекция или тотальная панкреатоспленэктомия). Особый интерес представляют методы локальной деструкции неоплазий, показываю-

щие многообещающие результаты, но не являющиеся стандартом лечения на сегодняшний день.

При распространенных и метастатических НЭН ПЖ хирургическое вмешательство является частью мультимодального подхода наряду с другими методами лечения, включая терапию аналогами соматостатина, пептид-рецепторную радионуклидную терапию, таргетную терапию (эверолимус и сунитиниб) и химиотерапию [13, 14]. Роль резекции в лечении неоплазий G3 остается предметом исследований, поскольку до 2017 г. [15] НЭК и НЭО G3 рассматривались в контексте одной нозологии.

Особое место занимают опухоли без клинических проявлений, малого размера, полноценное морфологическое исследование которых выполнить невозможно* (а иных достоверных методов предоперационной диагностики для определения потенциала злокачественности НЭН ПЖ на сегодняшний день не существует**) — нефункционирующие бессимптомные локализованные опухоли.

СПОРАДИЧЕСКИЕ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Т1. РЕЗЕКЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ИЛИ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ? ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

В определении стратегии лечения локализованных нефункционирующих НЭН ПЖ, согласно рекомендациям международных сообществ, ключевую роль играет размер опухоли. По данным мультицентрового французского исследования, включившего 80 пациентов, согласно ROC-кривой, значение 1,7 см с чувствительностью 92% и специфичностью 75% прогнозирует злокачественность при малых опухолях [17], тем не менее повсеместно принято значение 2 см [18]. Опухоли размером более 2 см требуют выполнения анатомической резекции ПЖ в зависимости от локализации. Появление симптомов, панкреатической или билиарной гипертензии при нефункционирующей НЭН является показанием к оперативному лечению вне зависимости от размера образования [19].

Тактика лечения бессимптомных нефункционирующих НЭН менее 2 см остается спорной, зависит от нескольких параметров и основывается на данных множества гетерогенных ретроспективных исследований. В 2016 г. на основании систематического обзора S. Partelli и соавт. заключили, что активное наблюдение может являться альтернативной стратегией. В 2017 г. подобная тактика допускается в рамках рекомендаций консенсуса Европейского общества нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society — ENETS) [20, 21].

Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований стратифицировало 7170 неоперированных и оперированных пациентов с нефункционирующими

* Даже при большом размере опухоли дооперационное морфологическое исследование позволяет определить степень злокачественности не более чем в 30% случаев [16].

** Метод стратификации Grade по данным тонкоигольной аспирационной биопсии требует валидации; критериями злокачественного потенциала выступают признаки инфильтративного роста и метастазирования.

НЭН ПЖ из национальной базы данных США с 2004 по 2016 г. по размеру неоплазии. Многопараметрический анализ показал, что резекция опухоли менее 1 см независимо не связана с улучшением общей выживаемости, но связана с улучшением общей выживаемости при резекции опухолей 1–2 см и более 2 см [22]. Н. Assi и соавт. проанализировали 2004 случая нефункционирующих НЭН ПЖ G1–2 и, используя анализ Каплана–Мейера, определили, что общая 5-летняя выживаемость значительно не изменяется при резекции опухоли до 1 см (100% vs. 85,0%, $p=0,1411$), однако значимо увеличивается при оперативном лечении образований 1–2 см (91,9% vs. 70,0%, $p=0,0003$) и более (89,3% vs. 73,1%, $p<0,0001$) [23]. Не указывается, какие факторы послужили основанием для выбора тактики в данных исследованиях. Чтобы нивелировать их эффект, рациональнее изучать опухоль-специфическую выживаемость [24].

В 2022 г. J. Zhu и соавт. сравнили случаи наблюдения и оперативного лечения нефункционирующих НЭН ПЖ от 1 до 2 см по данным регистра SEERS с 1973 по 2015 г. Резекция выполнялась более молодым пациентам (58,3 vs 64,7 года, $P=0,000$), чаще по поводу образований хвоста ПЖ (38,3% vs 23,8%, $P=0,004$) и высококодифференцированных образований (85% vs 50%, $P=0,000$). После применения метода псевдорандомизации 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость в двух группах оказалась сопоставимой (97,2% vs 92,8%, $P=0,310$), а общая выживаемость была значимо больше в группе резекций (93,8% vs 79,1%, $P=0,008$). Примечательно, что мультивариабельный регрессионный анализ данных после псевдорандомизации показал, что резекция увеличивает опухоль-специфическую и общую выживаемость в группе пациентов старше 60 лет [25]. Аналогичные данные продемонстрировало исследование В. Powers и соавт. Анализ данных SEER 2007–2015 гг. выявил 709 пациентов с нефункционирующими опухолями cT1N0M0 G1–2. Для группы оперативного лечения мультивариабельный анализ показал увеличение общей выживаемости, но не опухоль-специфической. Недостатком исследования является малая медиана периода наблюдения — 24 мес [26].

В сентябре 2023 г. ожидаются результаты первого крупного проспективного исследования ASPEN — Asymptomatic Small Pancreatic Endocrine Neoplasm (NCT03084770), первичной конечной точкой которого является безрецидивная выживаемость в группе хирургического лечения или время без прогрессирования в группе активного наблюдения [27].

Анатомические резекции поджелудочной железы

Стандартным объемом хирургической резекции при локализованных НЭН ПЖ являются панкреатодуоденальная и дистальная корпорокAUDАЛЬНАЯ резекции. Данные вмешательства даже в высокопотоковых центрах обладают летальностью 1–5% и частотой осложнений 30–60% [28], с высокой частотой приводят к эндокринной и внешнесекреторной недостаточности (9–60% и 7–35% соответственно) [29]. Кроме того, при резекции по поводу НЭН выше риск развития панкреатической фистулы, чем при вмешательствах по поводу аденокарциномы, что определяется более «мягкой» консистенцией ткани ПЖ и неизменным диаметром вирсунгова протока [30].

Не прослеживается связи осложненного панкреатической фистулой послеоперационного периода с частотой рецидива неоплазии [31]. Согласно метаанализу данных хирургического лечения 3089 пациентов А. Jilesen и соавт., послеоперационная летальность достигает 4% при дистальных резекциях, 6% — при панкреатодуоденальной резекции и 3% — при энуклеациях [32].

При локализации образования в перешейке-теле ПЖ вблизи главного панкреатического протока возможно выполнение центральной резекции [33, 34]. Для опухолей головки следует рассмотреть дуоденум-сохраняющую резекцию головки ПЖ (модификацию операции Бегера), если энуклеация технически не выполнима [35].

Энуклеация

Энуклеация при малых высококодифференцированных НЭН ПЖ возможна при поверхностном расположении образования, в 2–3 мм от главного панкреатического протока, ее выполнение обеспечивает длительную общую и безрецидивную выживаемость, позволяет сохранить функцию ПЖ, но связано с большей частотой послеоперационных осложнений, в том числе панкреатических фистул [36, 37].

В ходе метаанализа данных Р. Finkelstein и соавт. сравнили результаты 45 энуклеаций и 157 стандартных резекций по поводу нефункционирующих НЭН ПЖ. В группе энуклеации время операции было короче, объем кровопотери меньше, но выше частота панкреатических фистул. Операция достоверно улучшала 5-летнюю общую выживаемость ($p<0,001$), но авторы не сравнивали отдаленные результаты различных вмешательств [38]. Поскольку убедительных данных об онкологических преимуществах энуклеации нет, U. Marchese и соавт. полагают, что ее не следует предлагать в качестве альтернативы радикальной резекции [39].

Анализ 47 энуклеаций Р. Duconseil и соавт. показал, что локализация опухоли — предиктор развития панкреатической фистулы ($P=0,048$). Исследователи выделили три зоны: первая — ткань головки ПЖ справа от воротной вены и выше главного панкреатического протока, вторая — тело и хвост, третья — часть головки ПЖ ниже главного панкреатического протока и крючковидный отросток. Относительный риск формирования тяжелой панкреатической фистулы для энуклеаций в зоне 3 был в 3,22 раза выше [40]. Применение минимально-инвазивных технологий, по данным метаанализа, позволяет достичь меньшего числа осложнений, времени госпитализации и не увеличивает риск развития панкреатической фистулы [41].

В ходе отечественного мультицентрового исследования с 2016 по 2021 гг. были изучены ближайшие результаты 95 энуклеаций, выполненных по поводу НЭО различного размера. Из них 25 нефункционирующих опухолей, средний размер образований составил 18 мм. Минимально-инвазивным доступом выполнено 22 операции. Исследователями обнаружено, что интрапаренхиматозная локализация опухоли увеличивает вероятность послеоперационных осложнений, в частности панкреатической фистулы (отношение шансов составило 5,26 (95% ДИ 1,5355–18,0323; $p=0,0041$)). В ходе исследования зарегистрировано 2 летальных исхода [42].

Роль лимфаденэктомии

Необходимо принимать во внимание, что даже при малых образованиях возможно вовлечение в процесс регионарных лимфоузлов. По данным М. Altinari и соавт., у 9,9% пациентов с клинической стадией N0, которым выполнялась радикальная резекция, при патоморфологическом исследовании обнаружено метастатическое поражение лимфоузлов. Авторы подчеркивают роль современных методов визуализации при выборе между энуклеацией и стандартной резекцией [43]. Размер и степень злокачественности опухоли коррелируют с вероятностью обнаружения N1, однако единого мнения, влияет ли это на выживаемость, нет [44, 45]. Соотношение пораженных лимфоузлов к числу резецированных считают предиктором рецидива заболевания [46, 47]. По данным А. Haynes и соавт., частота рецидива при нефункционирующих НЭН ПЖ менее 2 см на выборке из 39 больных после радикальной резекции составила 7,7%, однако неизвестна степень злокачественности G данных неоплазий [48].

Наличие наследственного синдрома

Стоит иметь в виду, что наличие наследственного генетического синдрома в ряде случаев подразумевает иную тактику ведения, а варианты оперативного лечения могут отличаться от общепринятых [49].

ОСВЕЩЕНИЕ ВОПРОСА В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Большинство нефункционирующих НЭН ПЖ менее 2 см никогда не станут клинически значимыми. Операции на ПЖ нередко сопряжены со снижением качества жизни, высоким риском осложнений, в том числе и жизнеугрожающих. Поэтому необходимо тщательно взвешивать соотношение периоперационных рисков с потенциальной пользой. Как понять, какого пациента необходимо оперировать и в каком объеме? Каких пациентов следует наблюдать и как регулярно?

Согласно консенсусу ENETS 2017 г. [50], наблюдение возможно при бессимптомной опухоли G1 или ранней G2, без признаков малигнизации согласно методам визуализации, а также в соответствии с возрастом/наличием сопутствующих заболеваний пациента. Хирургическое лечение предлагается при G2 или симптомной опухоли. Также учитывается предпочтение пациента. При зарегистрированном росте образования на 0,5 см за 6–12 мес показано выполнить резекцию.

Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology —

ESMO) 2020 г. [51] также позволяют оставлять пациента под активным наблюдением при бессимптомной опухоли T1N0M0 G1–2, однако данная тактика предлагается для пожилых пациентов, при значимых сопутствующих заболеваниях или если альтернативной является выполнение панкреатодуоденальной резекции ввиду локализации опухоли. Примечательно, что энуклеацию предписывается выполнять только при инсулиномах, при нефункционирующих НЭН ПЖ показания к энуклеации ограничиваются случаями малых НЭО, «наблюдение за которыми противопоказано».

Согласно рекомендациям NCCN от 2022 г. [52], допустимо 5 вариантов ведения таких больных: наблюдение, энуклеация без лимфаденэктомии и с ее выполнением, резекция без лимфаденэктомии и с ее выполнением. Наблюдение предлагается при случайно обнаруженной, нефункционирующей опухоли, с низкой степенью дисплазии, с учетом хирургических рисков, локализации опухоли и сопутствующей патологии пациента.

В 2018 г. Американской гепато-панкреато-билиарной ассоциацией (Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association — AHPBA) [53] был достигнут консенсус о необходимости наблюдения пациентов с нефункционирующими НЭН до 1 см и, напротив, хирургического лечения при неоплазиях размером более 2 см. В отношении опухолей 1–2 см консенсуса достичь не удалось.

Рекомендации Североамериканского общества нейроэндокринных опухолей (The North American Neuroendocrine Tumor Society — NANETS) 2022 г. [54] опираются на консенсус 2020 г., который [55] делит опухоли менее 2 см на 2 категории: 1) бессимптомные образования до 1 см, соответствующие НЭО согласно данным методов визуализации, наблюдать которые допустимо без верификации; 2) образования размером 1–2 см, выбор тактики для которых должен быть индивидуальным и основываться на таких параметрах, как возраст, сопутствующая патология, рост опухоли за время наблюдения, предполагаемый риск развития симптомов, детали визуализации, степень злокачественности опухоли, требуемый объем резекции в случае выбора хирургической тактики, предпочтения пациента, а также доступность для пациента долгосрочного динамического наблюдения.

Отечественные клинические рекомендации тактику хирургического лечения НЭН ПЖ широко не освещают.

Так, в рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2022 г. указано: «При операбельном процессе рекомендуется хирургическое лечение» [56].

Таблица 1. Сравнение зарубежных рекомендаций по лечению НЭН ПЖ

Рекомендации	<1 см	1–2 см	>2 см
ENETS, 2017 [50]	Индивидуально		Резекция
ESMO, 2020 [51]	Индивидуально		Резекция
NCCN, 2022 [52]	Индивидуально		Резекция
NANETS, 2022 [54, 55]	Наблюдение	Индивидуально	Резекция
AHPBA, 2018 [53]	Наблюдение	Консенсус не достигнут	Резекция

Примечание. ENETS — the European Neuroendocrine Tumor Society; ESMO — European Society for Medical Oncology; NCCN — the National Comprehensive Cancer Network; NANETS — the North American Neuroendocrine Tumor Society; AHPBA — Americas Hepato Pancreato Biliary Association.

Некоторые комментарии по лечению НЭН можно было найти в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы» Ассоциации онкологов России 2014 г., где отмечалось, что при лечении НЭН G1 и G2 правомочно выполнять циторедуктивные вмешательства, атипичные резекции ПЖ и энуклеации опухолей, показания к данным вмешательствам не указываются [57].

Следующие клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли» 2018 г. Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии допускают выполнение энуклеации при локализованных функционирующих высокодифференцированных НЭО на фоне синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, причем энуклеацию такого образования в головке ПЖ предлагается дополнить дистальной резекцией 80% ПЖ. Для остальных локализованных НЭН предлагается выполнение резекции ПЖ в стандартном объеме [58].

В клинических рекомендациях 2020 г. хирургическая тактика для опухолей ПЖ отдельно вовсе не прописана, указывается, что при неоплазиях всех локализаций возможны типовые операции — удаление первичной опухоли с лимфаденэктомией и циторедуктивные операции при функционирующих опухолях [59].

Клинические рекомендации «Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы» Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова также не разъясняют тактику лечения нефункционирующих опухолей малого размера, однако допускают энуклеацию малых гастрином и инсулином головки ПЖ [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что алгоритм лечения НЭН ПЖ до 2 см требует уточнений. Согласно рекомендациям международных сообществ, тактика ведения пациентов с образованиями 1–2 см определяется «индивидуально», что актуализирует рациональный подход к лечению таких больных. Вероятно, не все НЭН ПЖ малых размеров необходимо лечить хирургически, однако в настоящее время нет более современного способа объективизации выбора тактики, чем измерение опухоли.

Основную задачу научного поиска составляют достоверные критерии определения пациентов, для которых наблюдение окажется полезнее операции, или наоборот.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Салимгереева Д.А. — 1) дизайн статьи, получение, анализ данных, интерпретация результатов; 2) написание статьи; Фейдоров И.Ю. — 1) существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; 2) написание статьи, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Хатьков И.Е. — 1) существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; 2) внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. *Общие принципы диагностики и лечения*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Gorbunova VA. *Neuroendocrine Tumors. General Principles of Diagnosis and Treatment: Practical Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5997-3-neu-2021-1-600>
- Кочатков А.В., Коваленко З.А. Эпидемиология нейроэндокринных неоплазий // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2016. — №9. — С. 94-100. [Kochatkov AV, Kovalenko ZA. Epidemiology of neuroendocrine neoplasms. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(9):94-100. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016994-100>
- Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2815-2821. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3005-7>
- Sonbol MB, Mazza GL, Mi L, et al. Survival and incidence patterns of pancreatic neuroendocrine tumors over the last 2 decades: A SEER database analysis. *Oncologist*. 2022;27(7):573-578. doi: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac049>
- Xu Z, Wang L, Dai S, et al. Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2124750. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24750>
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188. doi: <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008;113(57):1807-1843. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.23648>
- Da Silva Xavier G. The cells of the islets of langerhans. *J Clin Med*. 2018;7(3):54. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7030054>
- Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, Grossman M, Cooperman AM. Nonfunctioning Incidental Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Clin North Am*. 2018;98(1):157-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.09.014>
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A Systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-686. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000110>
- Burghardt L, Meier JJ, Uhl W, et al. Importance of localization of insulinomas: a systematic analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(9):383-392. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.642>
- Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V, et al. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. *Br J Surg*. 2012;99(9):1234-1240. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.8843>
- Zhang J, Kulkarni HR, Baum RP. 225Ac-DOTATOC-targeted somatostatin receptor α -therapy in a patient with metastatic neuroendocrine tumor of the thymus, refractory to β -radiation. *Clin Nucl Med*. 2021;46(12):1030-1031. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003792>
- Marchese U, Gaillard M, Pellat A, et al. Multimodal management of grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):433. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14020433>
- Inzani F, Petrone G, Rindi G. The new World Health Organization Classification for pancreatic neuroendocrine neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):463-470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.008>

16. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2016. — Т. 21. — №1. — С. 13-20. [Maystrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV. Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2016;21(1):13-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016113-20>
17. Regenet N, Carrere N, Boulanger G, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a French multicenter study. *Surgery*. 2016;159(3):901-907. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.10.003>
18. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011;150(1):75-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.02.022>
19. Sallinen VJ, Le Large TYS, Tiefrunk E, et al. Prognosis of sporadic resected small (≤ 2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors – a multi-institutional study. *HPB*. 2018;20(3):251-259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.08.034>
20. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255-265. doi: <https://doi.org/10.1159/000464292>
21. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2016;104(1):34-41. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.10312>
22. Hue J, Sugumar K, Ammori J, et al. Facility type and size-stratified analysis of management patterns and outcomes of patients with localized non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB*. 2022;24(1):S356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.05.754>
23. Assi HA, Mukherjee S, Kunz PL, et al. Surgery versus surveillance for well-differentiated, nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: An 11-year analysis of the National Cancer Database. *Oncologist*. 2020;25(2):e276-e283. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0466>
24. Sarfati D, Blakely T, Pearce N. Measuring cancer survival in populations: relative survival vs cancer-specific survival. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):598-610. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyp392>
25. Zhu J, Fu C, Zhang Y, et al. Observation Versus Resection for Small, Localized, and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2022;51(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001959>
26. Powers BD, Rothermel LD, Fleming JB, et al. A survival analysis of patients with localized, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors: no surgical survival benefit when examining appropriately selected outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(12):2773-2779. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04433-4>
27. Partelli S, Ramage JK, Massironi S, et al. Management of Asymptomatic Sporadic Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (ASPEN) ≤ 2 cm: Study protocol for a prospective observational study. *Front Med*. 2020;7(12):2773-2779. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.598438>
28. Nussbaum DP, Penne K, Stinnett SS, et al. A standardized care plan is associated with shorter hospital length of stay in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res*. 2015;193(1):237-245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.06.036>
29. Frey S, Mirallié E, Le Bras M, Regenet N. What are the place and modalities of surgical management for pancreatic neuroendocrine neoplasms? A narrative review. *Cancers*. 2021;13(23):5954. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13235954>
30. Bolm L, Petrova E, Woehrmann L, et al. The impact of preoperative biliary stenting in pancreatic cancer: A case-matched study from the German nationwide pancreatic surgery registry (DGAV StuDoQ(Pancreas)). *Pancreatol*. 2019;19(7):985-993. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.09.007>
31. Lindner K, Binte D, Hoepfner J, et al. Resection of non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms—A Single-Center Retrospective Outcome Analysis. *Current Oncology*. 2021;28(4):3071-3080. doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol28040268>
32. Jilesen APJ, van Eijck CHJ, in't Hof KH, et al. Postoperative complications, in-hospital mortality and 5-year survival after surgical resection for patients with a pancreatic neuroendocrine tumor: A systematic review. *World J Surg*. 2016;40(3):729-748. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3328-6>
33. Paiella S, De Pastena M, Faustini F, et al. Central pancreatectomy for benign or low-grade malignant pancreatic lesions - A single-center retrospective analysis of 116 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(5):788-792. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.021>
34. Wakabayashi T, Felli E, Cherkaoui Z, et al. Robotic central pancreatectomy for well-differentiated neuroendocrine tumor: parenchymal-sparing procedure. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2121. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07387-8>
35. Fernandez CJ, Agarwal M, Pottakkat B, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A clinical snapshot. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(3):231-255. doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i3.231>
36. Falconi M, Zerbi A, Crippa S, et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1621-1627. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0949-8>
37. Cherif R, Gaujoux S, Couvelard A, et al. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(11):2045-2055. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2002-7>
38. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): analysis of overall survival of nonsurgical management versus surgical resection. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(5):855-866. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3365-6>
39. Marchese U, Gaillard M, Pellat A, et al. Multimodal management of grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2022;14(2):433. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14020433>
40. Duconseil P, Marchese U, Ewald J, et al. A pancreatic zone at higher risk of fistula after enucleation. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1476-5>
41. Guerra F, Giuliani G, Bencini L, et al. Minimally invasive versus open pancreatic enucleation. Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes. *Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2018;117(7):1509-16. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.25026>
42. Солодкий В.А., Кригер А.Г., Ахаладзе Г.Г., и др. Энуклеация опухолей поджелудочной железы (многоцентровое исследование) // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2023. — №2. — С. 13-20. [Solodkiy VA, Kriger AG, Akhaladze GG, et al. Enucleation of pancreatic tumors: a multiple-center study. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(2):13-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202302113>
43. Altamari M, Abad J, Chawla A. The role of oncologic resection and enucleation for small pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB*. 2021;23(10):1533-1540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.03.005>
44. Krampitz GW, Norton JA, Poultsides GA, et al. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch Surg*. 2012;147(9):820. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1261>
45. Roland CL, Bian A, Mansour JC, et al. Survival impact of malignant pancreatic neuroendocrine and islet cell neoplasm phenotypes. *J Surg Oncol*. 2012;105(6):595-600. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.22118>
46. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. The role of lymph node ratio in recurrence after curative surgery for pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol*. 2013;13(6):589-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.09.001>
47. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: Lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1608-1615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.030>
48. Haynes AB. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Arch Surg*. 2011;146(5):534. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.102>
49. Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, et al. Long-term follow-up of MEN1 patients who do not have initial surgery for small ≤ 2 cm nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors, an AFCE and GTE study. *Ann Surg*. 2018;268(1):158-164. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002191>
50. Pavel M, de Herder WW. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):193-195. doi: <https://doi.org/10.1159/000457957>
51. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2020.03.304>
52. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2022*. [cited 11.05.2023]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

53. Mansour JC, Chavin K, Morris-Stiff G, et al. Management of asymptomatic, well-differentiated PNETs: results of the Delphi consensus process of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB*. 2019;21(5):515-523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.09.020>
54. The North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines [Internet]. 2022 Edition. [cited 11.05.2023]. Available from: https://nanets.net/images/guidelines/21513_NANETS_2022_Guidelines_Compendium.pdf
55. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2020;49(1):1-33. doi: <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001454>
56. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // *Злокачественные опухоли*. — 2022. — Т. 12. — №3s2-1. — С. 562-578. [Orel NF, Artamonova EV, Gorbunova VA, et al. Prakticheskiye rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu neyroendokrinnih neoplaziy zsheludochno-kishechnogo trakta i podzsheludchnoy zshelezy. *Malignant tumors*. 2022;12(3s2-1):562-578. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-562-578>
57. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2014. [Kotel'nikov AG, Patyutko YI, Tryakin AA. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennyh opukholej podzsheludchnoy zhelezy*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2014. (In Russ.)].
58. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. *Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли*. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2018. [Assotsiatsiya onkologov Rossii, Rossijskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii. *Klinicheskie rekomendatsii. Neiroendokrinnye opukholi*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2018. (In Russ.)]. Доступно по: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/neiroendokrinnye_opukholi_pr2018.pdf. Ссылка активна на 11.05.2023.
59. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли*. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2020. [Assotsiatsiya onkologov Rossii, Rossijskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii, Rossijskaya Assotsiatsiya Endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Neiroendokrinnye opukholi*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/neiroendokrinnye_opukholi.pdf. Ссылка активна на 11.05.2023.
60. Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Цвиркун В.В., и др. *Методические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы*. — М.: 2019. [Hat'kov IE, Zhukova LG, Cvirkun VV, et al. *Metodicheskie rekomendatsii Neiroendokrinnye opukholi podzsheludchnoy zhelezy*. Moscow; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://niiroz.ru/upload/iblock/4ee/4ee9895614aa276f538069caee698fce.pdf>. Ссылка активна на 11.05.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Салимгереева Диана Артуровна [Diana A. Salimgereeva]; адрес: Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86 [86, Shosse Entuziastov, 111123 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-3955>; Researcher ID: GLV-1524-2022; Scopus Author ID: 57222037630; eLibrary SPIN: 2312-9240; e-mail: d.salimgereeva@mknc.ru

Фейдоров Илья Юрьевич, к.м.н. [Ilia Y. Feidorov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-5116>; eLibrary SPIN: 8158-6453; e-mail: i.feidorov@mknc.ru

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor E. Khatkov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>; eLibrary SPIN: 5128-5820; e-mail: i.hatkov@mknc.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 23.01.2023. Рукопись одобрена: 09.03.2023. Received: 23.01.2023. Accepted: 09.03.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Хатьков И.Е. Резекционные вмешательства или динамическое наблюдение в тактике ведения больных со спорадическими нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы T1 (обзор литературы) // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 35-41. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12775>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salimgereeva DA, Feidorov IY, Khatkov IE. Pancreatic resections or observation in management of sporadic non-functioning stage T1 neuroendocrine tumors of the pancreas (PNET) (literature review). *Endocrine surgery*. 2023;17(1):35-41. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12775>