

## Успешное применение биотерапии аналогами соматостатина при лечении пациентки с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа

**Е.В. Маркарова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>, [katemarkarova@mail.ru](mailto:katemarkarova@mail.ru)

**Л.М. Когония**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, [lali51@yandex.ru](mailto:lali51@yandex.ru)

**Л.Е. Гуревич**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>, [larisgur@mail.ru](mailto:larisgur@mail.ru)

**Е.В. Бондаренко**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>, [ekaterinabondarenko@inbox.ru](mailto:ekaterinabondarenko@inbox.ru)

**Д.В. Калинин**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, [dmitry.v.kalinin@gmail.com](mailto:dmitry.v.kalinin@gmail.com)

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

### Резюме

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), или синдром Вермера, занимает отдельное место в группе нейроэндокринных опухолей. Являясь генетическим, семейно-детерминированным заболеванием и имея частоту передачи 50%, он проявляется множественными новообразованиями различного злокачественного потенциала во многих органах. Учитывая тенденцию к персонализации лечения, специалистами разного направления ведутся постоянные поиски улучшения диагностики и новых методов лечения. Мы приводим собственный опыт лечения синдрома МЭН-1 аналогами соматостатина. Пациентка 1972 г. рождения с 22 лет наблюдалась у эндокринолога, когда была выявлена микроаденома гипофиза. Спустя 18 лет выявлена опухоль поджелудочной железы, которая была успешно удалена. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании верифицирована нейроэндокринная опухоль Grade 1. При контрольной компьютерной томографии выявлены множественные образования в головке и хвосте поджелудочной железы. Учитывая состояние, пациентке с 2013 г. была назначена биотерапия аналогом соматостатина – препаратом октреотид. Однако прием препарата был нерегулярным, и пациентка отмечала ухудшения своего состояния. В 2019 г. по решению консилиума была назначена биотерапия препаратом Ланреотид. Учитывая даже нерегулярные осмотры по причине неявки, контрольное обследование в 2022 г. показало нормализацию уровней хромогранина А и серотонина, отсутствие новых опухолевых очагов и прогрессирования имеющихся при проведении ПЭТ КТ. Таким образом, мультидисциплинарный подход и назначение адекватной терапии способствуют улучшению качества жизни и стабилизации пациентов с синдромом МЭН-1.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, множественная эндокринная неоплазия МЭН-1, иммуногистохимия, рецепторы к соматостатину, карциноидный синдром, биотерапия, аналоги соматостатина, ECOG, качество жизни

**Для цитирования:** Маркарова Е.В., Когония Л.М., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Калинин Д.В. Успешное применение биотерапии аналогами соматостатина при лечении пациентки с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа. *Медицинский совет.* 2023;17(11):166–171. <https://doi.org/10.21518/ms2023-242>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Successful use of biotherapy with somatostatin analogues in the treatment of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1

**Ekaterina V. Markarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>, [katemarkarova@mail.ru](mailto:katemarkarova@mail.ru)

**Lali M. Kogoniya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, [lali51@yandex.ru](mailto:lali51@yandex.ru)

**Larisa E. Gurevich**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>, [larisgur@mail.ru](mailto:larisgur@mail.ru)

**Ekaterina V. Bondarenko**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>, [ekaterinabondarenko@inbox.ru](mailto:ekaterinabondarenko@inbox.ru)

**Dmitry V. Kalinin**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, [dmitry.v.kalinin@gmail.com](mailto:dmitry.v.kalinin@gmail.com)

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

<sup>3</sup> Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

**Abstract**

The syndrome of multiple endocrine neoplasia type I, MEN-1, or Wermer's syndrome, occupies a separate place in the group of neuroendocrine tumors. Being a genetic, family-determined disease and having a transmission rate of 50%, it is manifested by multiple neoplasms of various malignant potential in many organs. Given the trend towards personalization of treatment, specialists in various fields are constantly looking for improved diagnostics and new methods of treatment. We present our own experience in the treatment of MEN-1 syndrome with somatostatin analogues. The patient, born in 1972, was observed by an endocrinologist at the age of 22, when a pituitary microadenoma was detected. After 18 years, a pancreatic tumor was detected, which was successfully removed. Histological and immunohistochemical studies verified a Grade 1 neuroendocrine tumor. Control computed tomography revealed multiple masses in the head and tail of the pancreas. Given the condition, patients since 2013 have been prescribed biotherapy with an analogue of somatostatin – octreotide. However, taking the drug was not regular, and the patient noted a deterioration in her condition. In 2019, by decision of the council, biotherapy with Lanreotide was prescribed. Even taking into account irregular examinations due to absenteeism, the control examination in 2022 showed normalization of the levels of chromogranin A and serotonin, the absence of new tumor foci and the progression of those present during Positron emission tomography. Thus, a multidisciplinary approach and the appointment of adequate therapy helps to improve the quality of life and stabilize patients with MEN-1 syndrome.

**Keywords:** neuroendocrine tumors, multiple endocrine neoplasia MEN-1, immunohistochemistry, somatostatin receptors, carcinoid syndrome, biotherapy, somatostatin analogues, ECOG, quality of life

**For citation:** Markarova E.V., Kogoniya L.M., Gurevich L.E., Bondarenko E.V., Kalinin D.V. Successful use of biotherapy with somatostatin analogues in the treatment of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(11):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-242>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – это обширная и разнородная группа опухолей, которые развиваются из нейроэндокринных клеток. Поскольку нейроэндокринные клетки располагаются практически во всех органах, то НЭО могут возникать везде, но отличаются характером роста, злокачественным потенциалом и клиническими проявлениями. В последние десятилетия во всем мире количество выявляемых НЭО драматически выросло, особенно опухолей желудка – в 15 раз [1, 2]. Наиболее распространенными из НЭО являются опухоли желудочно-кишечного тракта – поджелудочной железы, желудка и кишечника, на втором месте – карциноиды бронхолегочного происхождения. В результате того что нейроэндокринные клетки и их опухолевые аналоги вырабатывают биоактивные вещества с различной эндокринной активностью, НЭО могут сопровождаться гиперфункциональными эндокринными синдромами или вести себя как клинически нефункционирующие. Гормонально активные НЭО проявляют себя разнообразными эндокринными синдромами и симптомами, что позволяет заподозрить наличие у пациентов таких опухолей. Часто это такие симптомы, как приливы, пониженное или повышенное артериальное давление, нарушение стула, боли в животе; потеря аппетита, тошнота и диарея, потеря веса с отеками лица и конечностей; повышенная потливость, дрожание конечностей, расплывчатость зрения, приступы спутанного сознания, судороги, поражения кожи головы и туловища; одиночные и множественные язвы небольшого размера в различных отделах желудочно-кишечного тракта; диабет, стоматит, глоссит, депрессия. При гормонально неактивных опухолях специфических клинических проявлений и жалоб обычно нет, но при этом опухоли продолжают расти, не давая специфических симптомов.

Одним из проявлений НЭО является синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, МЭН-1, или синдром Вермера, который занимает отдельное место в подобной патологии и является генетическим, семейно-детерминированным заболеванием (с частотой наследственной передачи 50%). МЭН-1 развивается у пациентов с наследственным генетическим дефектом, мутацией гена *MEN1*, расположенного в области длинного плеча хромосомы 11 (11q13). При МЭН-1 генетический дефект ведет с усиленной и неконтролируемой пролиферации эндокринных клеток разных органов, в результате чего у пациентов возникают множественные образования в разных эндокринных органах – гипофизе, околощитовидных железах (ОЩЖ) и поджелудочной железе (ПЖ). Это т. н. обязательная «триада органов», характерная для МЭН-1, но при этом могут синхронно и асинхронно возникать НЭО желудка, кишечника, легких, тимуса, надпочечников и других органов, а также опухоли других типов – липомы (в 33% случаев), менингиомы (в 10% случаев), ангиофибромы и некоторые другие [3, 4]. До 10% случаев первичный гиперпаратиреоз имеет наследственную природу, манифестирует в молодом возрасте и, как правило, является первым проявлением синдрома МЭН-1 (до 75%) с дебютом в возрасте 20–25 лет. Поражение ОЩЖ чаще всего бывает множественным (множественные гиперплазии или аденомы), которые, как правило, возникают в разное время. Для первичного гиперпаратиреоза в рамках МЭН-1 характерна большая частота рецидивов по сравнению со спорадическими формами. Среди аденом гипофиза преобладают пролактиномы (65%) и соматотропиномы (25%), реже встречаются кортикотропиномы и гормонально неактивные аденомы (около 5%) при среднем возрасте манифестации 38 лет. В 10% случаев аденомы гипофиза могут быть первым проявлением МЭН-1. Средний возраст на момент постановки диагноза «НЭО ЖКТ» в рамках МЭН-1 – около

40 лет, а к 80 годам примерно у 80% пациентов с этим синдромом возникают НЭО этой локализации. Чаще всего при МЭН-1 возникают гормонально неактивные НЭО ПЖ, реже – гормонально активные образования – гастриномы (до 20–30%), инсулиномы (до 10%), а также випомы и глюкагономы [5, 6]. НЭО легких и тимуса возникают в рамках синдрома МЭН-1 в 8–10% случаев [7].

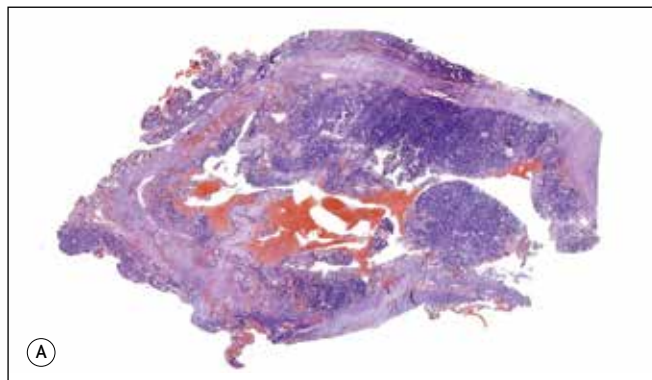
Клиническая картина и возраст манифестации синдрома МЭН-1 в отдельных семьях очень различаются, но к 40 годам практически у всех пациентов с этим синдромом (более 95%) обязательно манифестируют симптомы первичного гиперпаратиреоза. Все поражения, характерные для синдрома МЭН-1 при постановке диагноза, встречаются одновременно лишь у 30% больных, однако при длительном наблюдении отмечается проявление всех патологических составляющих этого синдрома. Хирургическое лечение и гормональная терапия (биотерапия) являются основными методами лечения этого синдрома. При этом гормональная терапия направлена на угнетение пролиферативной активности эндокринных клеток, у таких пациентов она замедляет или приостанавливает рост множественных НЭО, которые возникают в течение длительного периода их наблюдения [8–12].

Клинический опыт диагностики, наблюдения, хирургического лечения и биотерапии с применением аналогов соматостатина накоплен во многих медицинских учреждениях г. Москвы, в т. ч. и в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского [13–15]. Была проведена большая работа по изучению экспрессии рецепторов к соматостатину 1–5-го типов в НЭО различной локализации, где было установлено, что для большинства высокодифференцированных НЭО желудочно-кишечного тракта, в т. ч. для нефункционирующих НЭО ПЖ, характерен очень высокий уровень экспрессии рецепторов к соматостатину 2-го и 5-го типов [16, 17], что позволяет успешно применять аналогии соматостатина при лечении таких пациентов.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МЭН-1

В настоящей работе мы представляем опыт применения биотерапии в лечении множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). Из анамнеза: пациентка

- **Рисунок 1.** Опухоль хвоста поджелудочной железы
- **Figure 1.** Tumour of the pancreatic tail



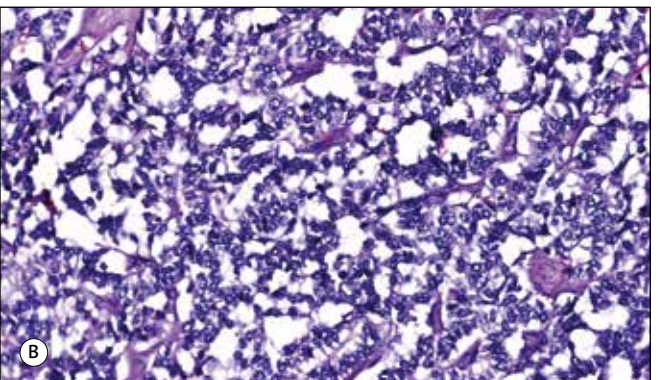
1972 г.р. (51 год), находится под наблюдением эндокринолога с 1994 г., когда при обследовании по поводу нарушения менструального цикла было выявлено увеличение уровня пролактина до 259 нг/мл (норма 9–27 нг/мл). Тогда же пациентка была направлена на МРТ головного мозга, на котором была выявлена микроаденома гипофиза. С 2006 г. пациентке был назначен Бромкриптин в дозировке 0,5 таблетки в сутки. Несмотря на выявленную патологию, в связи с отказом пациентки от гормонального лечения специальная терапия по этому поводу не проводилась.

Также с 2000 г. пациентка страдает мочекаменной болезнью, по поводу чего, на фоне почечной колики, она неоднократно госпитализировалась в урологические отделения московских медицинских учреждений. На фоне очередного обострения мочекаменной болезни, в июле 2012 г., пациентка была госпитализирована в ГКБ им. Боткина, где при КТ органов брюшной полости была выявлена опухоль хвоста поджелудочной железы размерами 4,0 x 3,5 x 3,0 см с ровными четкими контурами неоднородной структуры за счет наличия в ней кальцификата. 02.08.2012 г. в ФГБУ НМНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского выполнена роботассистированная энуклеация опухоли хвоста поджелудочной железы.

По данным морфологического исследования, опухоль построена из мономорфных округлых клеток, формирующих трабекулярно-железистые, солидные участки и альвеолярные комплексы, расположенные в гиалинизированной строме (рис. 1А, В).

При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессировали общие нейроэндокринные маркеры – синаптофизин, хромогранин А, выявлялась четкая мембранная экспрессия β-катенина. Отсутствовала экспрессия CD56 и S100. Средний индекс пролиферативной активности Ki67 не превышал 2%. Окончательный диагноз: «Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; Grade 1 (T2N0M0)».

Тогда же при обследовании пациентки были выявлены узловые образования щитовидной железы (8 мм и 5 мм), а также зафиксировано повышение уровня паратгормона до 214 пг/мл (при норме 3,6–52,8 пг/мл). При контрольной КТ от 18.12.12 г. были выявлены множественные образования в головке и хвосте



А. Ткань опухоли с окружающими структурами. В. Опухолевые структуры трабекулярно-железистого строения (окраска гематоксилин-эозином). Гистосканы

поджелудочной железы и новообразования обоих надпочечников. Далее пациентка находилась под наблюдением хирурга по месту жительства, а специальная терапия не проводилась.

В январе 2013 г., учитывая анамнез заболевания, пациентка была госпитализирована в НМНИЦ эндокринологии для дообследования. При МРТ головного мозга была подтверждена эндоселлярная микроаденома гипофиза и рекомендовано продолжении терапии Бромкриптином в дозировке 2,5 мг (1/2) таблетки в день вечером. При УЗИ паращитовидных желез выявлена гиперплазия 4 околощитовидных желез. Денситометрия выявила также остеопению позвоночника, остеопороз в области шейки левого бедра. Также при лабораторном обследовании выявлено повышение уровня паратгормона до 153,8 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), серотонина до 354,6 нг/мл (норма 30–200 нг/мл), 25-ОН-витД до 7,62 нмоль/л (норма 15–80 нмоль/л), МАУ до 184,8 мг/мл (норма 0–30 мг/мл). 22.01.2013 г. пациентке выполнена операция по удалению трех гиперплазированных паращитовидных желез и верхнего рога тимуса. При гистологическом исследовании выявлена аденома околощитовидной железы смешанного строения (рис. 2).

В дальнейшем в связи с развитием у пациентки гипocalцемии, подтвержденной данными биохимического исследования (Са общий – 2,08 ммоль/л), ей была назначена терапия препаратами Кальций-Д3 Никомед, глюконат кальция, витамин Д. Контроль терапии не проводился, что было связано с отсутствием пациентки из-за длительной командировки.

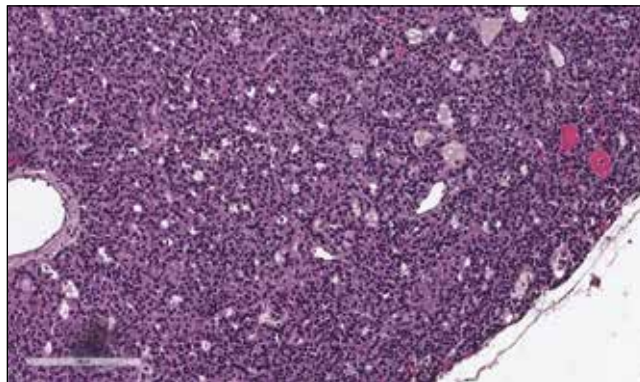
В декабре 2013 г. пациентка впервые обратилась в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, где, учитывая анамнез заболевания, наличие у больной синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1), ей была назначена биотерапия аналогом соматостатина – препаратом октреотид (Сандостатин ЛАР) в дозировке 30 мг 1 раз в 28 дней. Несмотря на рекомендации врача, пациентка не соблюдала рекомендованный режим приема препарата, а терапия аналогом соматостатина была нерегулярной и длилась не более 3–4 мес.

За период с 2014 по 2019 г. пациентка посещала эндокринолога лишь эпизодически, ей проводился мониторинг уровня хромогранина А в сыворотке, который сохранялся в пределах нормы, и уровня серотонина, который на фоне отмены биотерапии аналогами соматостатина достигал уровня 354,6 нг/мл. Субъективно больная периодически отмечала ухудшение своего состояния, главным образом из-за обострения мочекаменной болезни, потребовавшего проведения в 2015 г. трансуретральной эндоскопической уретеролитотрипсии справа. Пациентка также отмечала подъемы АД до 150/90 мм рт.ст., однако антигипертензивную терапию не получала.

В сентябре 2019 г. в связи с ухудшением своего состояния – беспокоили слабость, боли в спине (биотерапия не проводилась в течение 3 лет) пациентка повторно обратилась за медицинской помощью в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, где был проведен

● **Рисунок 2.** Опухоль околощитовидной железы (окраска гематоксилин-эозином). Гистоскан

● **Figure 2.** Parathyroid tumour (hematoxylin and eosin (HE) staining). Histoscan



консилиум, в ходе которого ей была назначена биотерапия препаратом Ланреотид в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней, которая была начата с октября 2019 г.

С начала 2020 г. пациентка нерегулярно появлялась на контрольные осмотры, т. к. опасалась инфицирования в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Тем не менее удаленно проводился постоянный мониторинг самочувствия больной и опрос на предмет наличия нежелательных явлений на фоне проводимой биотерапии, которые отмечены не были.

С начала 2022 г. пациентка возобновила визиты на контрольные осмотры в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. При беседе с пациенткой и при физикальном осмотре обращало на себя внимание то, что в результате проводимой биотерапии наблюдалось значительное улучшение качества жизни, что выражалось в улучшении ее самочувствия и общего состояния, а активных жалоб она не предъявляла, продолжала ездить в длительные командировки; ECOG – 0. В ходе проводимой терапии маркеры карциноидного синдрома, а также уровни хромогранина А и серотонина соответствовали норме: 11 мкг/л и 102 нг/мл соответственно (18.12.2022 г.).

ПЭТ/КТ от 08.12.2022 г.: без динамики по сравнению с исследованием от 01.06.2022 г., образования на уровне хвоста поджелудочной железы без повышенной активности ФДГ. Новых ФДГ-позитивных очагов, характерных для неопластического процесса, на момент сканирования не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с синдромом МЭН-1 – очень сложная задача, поскольку у них одновременно могут быть несколько НЭО разной функциональной активности и степени злокачественности, в т. ч. и в ПЖ. Частота множественных опухолей среди спорадических случаев составила 9%, а при синдроме МЭН-1 – 36,5%. А.В. Егоров с соавт. в 2009 г. представили первый в России опыт применения аналогов соматостатина в диагностике и лечении НЭО органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки [14, 15]. Они показали, что при скинтиграфии рецепторов соматостатина с октреотидом, меченым

<sup>111</sup>In, чувствительность к ним в первичной опухоли была 83,3%, а в метастазах достигала 100% (соответствующие показатели УЗИ, КТ и эндоУЗИ составили 42, 50 и 75% соответственно). 18 пациентам провели биотерапию аналогом соматостатина (октреотидом-депо), клинический эффект был отмечен в 83% наблюдений, а положительная динамика гормональных показателей – в 66,8%. В настоящее время во всем мире уже накоплен большой опыт ведения пациентов с НЭО как со спорадическими, так и в рамках наследственного синдрома МЭН-1 [3, 17–19]. Оптимальным и наиболее радикальным лечением является хирургический, поскольку лечение аналогами соматостатина иногда оказывается недостаточно эффективным, что может быть обусловлено и отсутствием или недостаточной плотностью рецепторов к соматостатину на опухолевых клетках опухоли. 10-летняя выживаемость пациентов с МЭН-1 составляет около 7%, а важнейшим фактором выживаемости является Grade НЭО (величина индекса Ki67), т. е. злокачественный потенциал опухоли [3, 20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, после назначения адекватной данному заболеванию терапии мы наблюдаем значительное улучшение качества жизни, улучшение общего состояния, а также полную социальную реабилитацию пациента. Ведение пациентов с МЭН-1 требует мультидисциплинарного подхода и оценки реального риска прогрессирования каждой конкретной опухоли. Недостаточная онкологическая настороженность специалистов первичного звена при наблюдении за такими пациентами диктует настоятельную необходимость пересмотреть диагностические и лечебные подходы при этой патологии с пожизненным мониторингом и коррекцией лечебных подходов и применяемой терапии на протяжении многих лет.



Поступила / Received 19.05.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023  
Принята в печать / Accepted 14.06.2023

## Список литературы / References

- Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y. et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>.
- Pieterman C.R.C., Valk G.D. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(4):409–423. <https://doi.org/10.1111/cen.14727>.
- Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P.R. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>.
- Sadowski S.M., Triponez F. Management of pancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN 1. *Gland Surg.* 2015;4(1):63–68. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.01>.
- Дедов И.И., Мельничко Г.А., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бельцевич Д.Г. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия.* 2022;16(4):5–54. <https://doi.org/10.14341/serg12790>.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Beltsevich D.G. et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery.* 2022;16(4):5–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg12790>.
- Игнатюк В.Г., Бритвин Т.А., Подрез Д.В., Гуревич Л.Е. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа с гиперпаратиреозом, инсулиновой поджелудочной железой и гастринным воротом печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018;23(3):57–63. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018357-63>.
- Ignatyuk V.G., Britvin T.A., Podrez D.V., Gurevich L.E. Multiple endocrine neoplasia type 1 with primary hyperparathyroidism, pancreatic insulinoma and portal gastrinoma (case report). *Annals of HPB Surgery.* 2018;23(3):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018357-63>.
- Pieterman C.R., Conemans E.B., Dreijerink K.M., de Laat J.M., Timmers H.T., Vriens M.R., Valk G.D. Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):R121–R142. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0482>.
- Липатенкова А.К., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Кочатков А.В. Клинический случай: синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН 1). *Ожирение и метаболизм.* 2012;9(4):44–47. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5129>.
- Lipatenkova A.K., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Kochatkov A.V. Clinical case: multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Obesity and Metabolism.* 2012;9(4):44–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5129>.
- Boharoon H., Grossman A. A New Medical Therapy for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1? *touchREV Endocrinol.* 2022;18(2):86–88. <https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.2.86>.
- Sesti F., La Salvia A., Grinzato C., Mazzilli R., Faggiano A. L'approccio con analoghi della somatostatina nelle neoplasie neuroendocrine associate a sindromi neoplastiche multi-endocrine ereditarie. *L'Endocrinologo.* 2021;22:423–428. <https://doi.org/10.1007/s40619-021-00952-y>.
- La Salvia A., Sesti F., Grinzato C., Mazzilli R., Tarsitano M.G., Giannetta E., Faggiano A. Somatostatin Analogue Therapy in MEN1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors from Evidence to Clinical Practice: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(10):1039. <https://doi.org/10.3390/ph14101039>.
- Pavel M., Cwikla J.B., Lombard-Bohas C., Borbath I., Shah T., Pape U-F. et al. 1162MO Efficacy and safety of lanreotide autogel (LAN) 120 mg every 14 days in progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours (NETs): CLARINET FORTE study results. *Ann Oncol.* 2020;(Suppl. 4):S773. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1375>.
- Faggiano A., Modica R., Lo Calzo F., Camera L., Napolitano V., Altieri B. et al. Lanreotide Therapy vs Active Surveillance in MEN1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors < 2 Centimeters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):dgz007. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz007>.
- Егоров А.В., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В., Мусаев Г.Х., Гитель Е.П., Гуревич Л.Е. и др. Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей. *Анналы хирургической гепатологии.* 2009;14(4):71–78. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=ofrnsh&ysclid=ljobdkp7zd593917498>.
- Egorov A.V., Kondrashin S.A., Fominikh E.V., Musaev G.Kh., Gitel E.P., Gurevich L.E. et al. Analogs of somatostatin in diagnostics and management of neuroendocrine tumors of neuroendocrine tumors. *Annals of HPB Surgery.* 2009;14(4):71–78. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=ofrnsh&ysclid=ljobdkp7zd593917498>.
- Егоров А.В., Васильев И.А., Кондрашин С.А., Гуревич Л.Е., Фоминых Е.В., Миронова А.В. Трудности выбора метода лечения при множественных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020;23(2):69–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44783331&ysclid=ljobdmhc2466867176>.
- Egorov A.V., Vasilyev I.A., Kondrashin S.A., Gurevich L.E., Fominikh E.V., Mironova A.V. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2020;23(2):69–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44783331&ysclid=ljobdmhc2466867176>.
- Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А., Ашевская В.Е., Титов А.Г., Когония Л.М. и др. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(4):378–390. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390>.
- Gurevich L.E., Korsakova N.A., Voronkova I.A., Ashevskaya V.E., Titov A.G., Kogoniya L.M. et al. Immunohistochemical determination of expression of somatostatin receptors types 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and grade. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(4):378–390. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390>.

17. Anlauf M., Garbrecht N., Bauersfeld J., Schmitt A., Henopp T., Komminoth P. et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch.* 2007;451(Suppl. 1):S29–S38. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0450-3>.
18. Caplin M.E., Pavel M., Phan A.T., Ćwikła J.B., Sedláčková E., Thanh X.T. et al. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine.* 2021;71(2):502–513. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02475-2>.
19. Frost M., Lines K.E., Thakker R.V. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):216–227. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.3>.
20. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch D.K., Capdevila J., Caplin M. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153–171. <https://doi.org/10.1159/000443171>.

### **Вклад авторов:**

*Концепция статьи* – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**  
*Концепция и дизайн исследования* – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**  
*Написание текста* – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**  
*Сбор и обработка материала* – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**  
*Обзор литературы* – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко**  
*Перевод на английский язык* – **Е.В. Маркарова, Е.В. Бондаренко**  
*Анализ материала* – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**  
*Статистическая обработка* – **Е.В. Маркарова, Е.В. Бондаренко**  
*Редактирование* – **Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич**  
*Утверждение окончательного варианта статьи* – **Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич**

### **Contribution of authors:**

*Concept of the article* – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**  
*Study concept and design* – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**  
*Text development* – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**  
*Collection and processing of material* – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**  
*Literature review* – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko**  
*Translation into English* – **Ekaterina V. Markarova, Ekaterina V. Bondarenko**  
*Material analysis* – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**  
*Statistical processing* – **Ekaterina V. Markarova, Ekaterina V. Bondarenko**  
*Editing* – **Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich**  
*Approval of the final version of the article* – **Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich**

### **Информация об авторах:**

**Маркарова Екатерина Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; [katemarkarova@mail.ru](mailto:katemarkarova@mail.ru)

**Когония Лали Михайловна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; [lali51@yandex.ru](mailto:lali51@yandex.ru)

**Гуревич Лариса Евсеевна**, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник морфологического отделения отдела онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; [larisgur@mail.ru](mailto:larisgur@mail.ru)

**Бондаренко Екатерина Владимировна**, к.м.н., руководитель группы биобанкинга, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; старший научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; [ekaterinabondarenko@inbox.ru](mailto:ekaterinabondarenko@inbox.ru)

**Калинин Дмитрий Валерьевич**, к.м.н., руководитель патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; [dmitry.v.kalinin@gmail.com](mailto:dmitry.v.kalinin@gmail.com)

### **Information about the authors:**

**Ekaterina V. Markarova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; [katemarkarova@mail.ru](mailto:katemarkarova@mail.ru)

**Lali M. Kogoniya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; [lali51@yandex.ru](mailto:lali51@yandex.ru)

**Larisa E. Gurevich**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher, Morphological Department of Oncology Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; [larisgur@mail.ru](mailto:larisgur@mail.ru)

**Ekaterina V. Bondarenko**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Biobanking Group, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Senior Researcher, Morphological Department of Oncology Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; [ekaterinabondarenko@inbox.ru](mailto:ekaterinabondarenko@inbox.ru)

**Dmitry V. Kalinin**, Cand. Sci. (Med.), Head of Pathology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; [dmitry.v.kalinin@gmail.com](mailto:dmitry.v.kalinin@gmail.com)