

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-9-16

Цитирование: Исянгулова А. З., Гордиев М. Г. Молекулярный профиль нейроэндокринных опухолей. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 9–16.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.З. Исянгулова<sup>1</sup>, М.Г. Гордиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», Казань, Россия

<sup>2</sup> ООО «Лечебно-диагностический центр Медицинского института имени Березина Сергея», Санкт-Петербург, Россия  
Для корреспонденции: a.isyangulova@rambler.ru

**Резюме:** Рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями увеличивает интерес к изучению генетического ландшафта новообразований. В большей степени нейроэндокринные опухоли (НЭО) исследованы в контексте наследственных генетических синдромов, включая гены, такие как *MEN1*, *VHL*, *TSC1/TSC2*, *NF1* и *CDKN1B*. Взаимосвязь между наследственными (генеративными) мутациями в генах системы репараций ДНК и нейроэндокринными опухолями на сегодня практически не изучена.

В условиях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» был изучен молекулярный профиль пациентов с диагнозом «нейроэндокринная опухоль» в зависимости от наследственного анамнеза. В проведенном исследовании у каждого четвертого пациента обнаруживались патогенные мутации. У 33% пациентов при наличии наследственного анамнеза выявлены патогенные, либо условно-патогенные мутации.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные; опухоли; карциноид; молекулярный профиль; генетические исследования; мутация; секвенирование

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются относительно редкими заболеваниями. Частота заболеваемости за последние 40 лет выросла более чем в три раза, что в первую очередь связано с развитием диагностической и патогистологической службы [1–3]. Но, в то же время, генетические причины семейных и спорадических НЭО недостаточно изучены и их молекулярный патогенез остается актуальным вопросом.

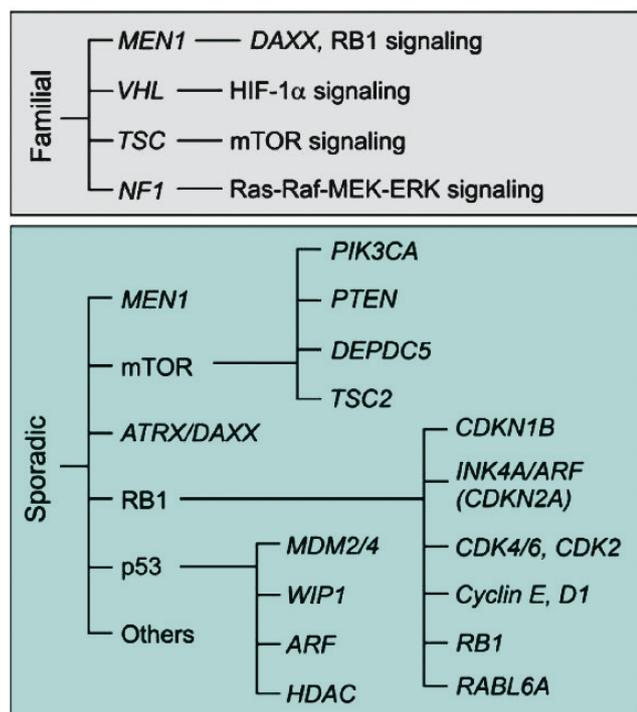
За последние 10 лет увеличилось количество публикаций о генетических изменениях в НЭО, что обусловлено развитием секвенирования нового поколения (NGS) и других высокопроизводительных методов диагностики (экспрессия микроматриц, микроРНК и метиломный анализ), особенно в НЭО поджелудочной железы (ПЖ) и тонкого кишечника [4–14] (табл. 1).

Наиболее изучена роль генов в развитии опухолей в семейных опухолевых синдромах (рис. 1). Около 10% НЭО легкого и желудочно-кишечного тракта диагностируется у пациентов с наследственной отягощенностью. Эти синдромы включают множественную эндокринную неоплазию типа 1 (*MEN1*) и синдром фон Хиппель—Линдау, а также менее распространенный синдром нейрофиброматоза [15–20].

В большинстве случаев тип наследования МЭН — ауто-сомно-доминантный. В половине случаев синдром возникает спорадически [14]. Ген, который, как известно, связан с этим синдромом, является геном *MEN1*, идентифицированным в 1997 году и расположенным на хромосоме 11q13 [17]. Этот ген состоит из 10 экзонов, кодирующих новый белок 610/615 аминокислот, и называется менином [22]. Очень редко мутация гена *p27 Kip1 (p27)/CDKN1B* связана с синдромом *MEN1* [17]. В этом гене идентифицировано более 500 мутаций [23–24]. Сообщалось о том, что ген *MEN* изменен в значительной части (44%) спорадических НЭО ПЖ [5, 25].

Синдром фон Хиппель—Линдау проявляется развитием НЭО, в том числе НЭО ПЖ у 8–17% пациентов, в частности мутации в экзоне 3 гена ассоциируются с НЭО ПЖ [26–27]. Синдром также носит ауто-сомно-доминантный тип наследования и вызван инактивацией зародышевой линии в гене *VHL*. Продукт гена (pVHL) является негативным регулятором HIF, набора факторов транскрипции, активируемых путем *PI3K/mTOR* и контролируемых pVH [28]. Мутация *VHL* редко встречается в спорадических НЭО ПЖ, но ее инактивация путем делеции гена (18%) или гиперметилирования промотора (6%) приводит к аналогичным эффектам [29].

Примерно у 10% пациентов с нейрофиброматозом 1 типа развивается НЭО желудочно-кишечного тракта



Примечание: гены (курсив) и пути (не курсив) [21]

**Рисунок 1.** Схема часто изменяемых генов и путей в семейных и спорадических нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

(ЖКТ), обычно периапулярная или дуоденальная соматостатинома. Как следствие, 40% этих редких опухолей обнаруживаются в связи с изменениями зародышевой линии *NF1* [30–32]. Пациенты, страдающие нейрофиброматозом 1 типа, наследуют мутации гена *NF1*, инактивирующего зародышевую линию и вызывающего глубокое нарушение регуляции Ras/MAPK, так и передачи сигнала *PI3K/mTOR*.

Туберозный склероз отличается прямым нарушением регуляции сети передачи сигналов *PI3K/mTOR*, косвенно участвовавших в предыдущих синдромах. Фактически заболевание вызывается инактивирующими мутациями в одном из двух генов, *TSC1* и *TSC2* [33–34]. НЭО ЖКТ редко развиваются как следствие этого синдрома. Но недавние работы сообщили о подавлении и мутации *TSC1/TSC2* в спорадических НЭО ПЖ [35].

Данные о генетическом фоне спорадических НЭО в литературе являются ограниченными в связи с редкой заболеваемостью и, как следствие, имеют малую группу исследования (рис. 1). Хотя ряд генов, в том числе *MEN1*, *RAR-β*, *hMLH1*, *RASSF1*, *Her2/neu*, *Cyclin D1*, *p16 INK4a/p14 ARF*, *p18 INK4c*, *p27 Kip1*, *p53* и кодирующие рецепторы тирозинкиназы, были причастны к патогенезу НЭО. Но генетические и протеомные механизмы развития опухоли плохо изучены [36]. Несмотря на низкую частоту фоновых мутаций, в нескольких исследованиях было выявлено, что драйверные мутации в генах пути *MEN1*, *DAXX/ATRX* и *mTOR*

**Таблица 1.** Основные исследования молекулярного профиля нейроэндокринных опухолей

Исследование	Год	Ключевые результаты
Chung D. C. [et al.] [73]	1998	Аллельные делеции 16p13 (где находится <i>TSC2</i> ) в 36% из 28 НЭО ПЖ
Perren A. [et al.] [74]	2000	ЛОН 10q23 (где расположен <i>PTEN</i> ) в > 50% из 22 НЭО ПЖ. Мутации <i>PTEN</i> наблюдаются редко.
Jiao Y. [et al.] [5]	2011	Соматические мутации <i>PTEN</i> , <i>TSC2</i> и <i>PIK3CA</i> в 7,3%, 8,8% и 1,4% из 68 спорадических НЭО ПЖ соответственно. Соматические мутации <i>MEN1</i> в 44,1% из 68 спорадических НЭО ПЖ. Мутации <i>MEN1</i> коррелировали с плохой выживаемостью пациентов.
Vijayvergia N. [et al.] [63]	2016	Мутация <i>TP53</i> была наиболее распространенной при НЭК. Мутации <i>PIK3CA/PTEN</i> , <i>KRAS</i> и <i>BRAF</i> обнаружены в НЭК. Мутации <i>KRAS</i> , <i>TP53</i> и <i>RB1</i> обнаружены в НЭО ПЖ G2. НЭО ПЖ — больше мутаций <i>mTOR</i> и путях ангиогенеза.
Kim S. T. [et al.] [75]	2016	21,9% образцов экспрессировала <i>PD-L1</i> . Экспрессия <i>PD-L1</i> была связана с более высокой степенью опухоли ВОЗ (степень 3) в метастатических GEP-NET.
Hijioka S. [et al.] [76]	2017	NET-G3 показал более низкий индекс мечения Ki-67 (LI; медиана 28,5%), отсутствие аномальной экспрессии Rb (0%) и мутированного <i>KRAS</i> (0%), тогда как NEC-G3 показал более высокий Ki-67-LI (медиана 80%).
Scarpa A. [et al.] [11]	2017	Соматические мутации в генах пути <i>mTOR</i> наблюдались в 102 первичных pNET: <i>PTEN</i> (7%), <i>DEPDC</i> (2%), <i>TSC1</i> (2%) и <i>TSC2</i> (2%). Мутации гена пути <i>mTOR</i> связаны с плохой выживаемостью. Соматические мутации <i>MEN1</i> в 41% из 102 первичных НЭО ПЖ. Аномальная длина теломер наблюдается в <i>MEN1</i> -мутированных опухолях.
Roy S. [et al.] [77]	2018	75% метастазов с потерей количества копий <i>CDKN2A</i> . Изменения <i>MEN1</i> , <i>ATRX</i> , <i>DAXX</i> , <i>TSC2</i> и <i>DEPDC5</i> -риск метастазирования.
Raj N. [et al.] [78]	2018	Мутации <i>TSC2</i> у 25% из 80 пациентов с НЭО ПЖ. Всего у 1 из 17 пациентов была мутация зародышевой линии <i>TSC2</i> .
Yao J. [et al.] [79]	2019	11% из 65 НЭО ПЖ имели мутации гена пути <i>mTOR</i> : <i>TSC2</i> (6%) и <i>PTEN</i> (5%).

(*PTEN*, *TSC1/2*) участвуют в развитии и прогрессировании заболевания [37].

Самым показательным исследованием было EXOME, где изучались спорадические НЭО ПЖ 68 пациентов. Yuchen Jiao и соавторы обнаружили, что 44% из этих опухолей несли мутации в гене *MEN1*, 43% — в двух субъединицах ремоделирования транскрипции хроматина *DAXX/ATRX*, *TSC2* и *PIK3CA* — в ~16% опухолей и 14% мутаций в пути mTOR [5]. Из них мутации в *PTEN* и *TSC2* являются мутациями с потерей функции, тогда как мутации *PIK3CA* присутствуют в ранее описанном онкогенном остатке «горячей точки», который активирует киназный домен кодируемого белка [38]. Следует отметить, что выявление мутаций в пути mTOR в НЭО ПЖ имеет значительное клиническое терапевтическое значение для применения таргетной терапии в лечении пациентов с таким заболеванием.

Самым поразительным открытием из секвенирования экзона стала идентификация рецидивных соматических мутаций в двух генах, которые ранее не были связаны с раком, — *DAXX* и *ATRX*. Эти гены были мутированы в 25% и 18% соответственно. Изменения *ATRX* или *DAXX* являются взаимоисключающими, что свидетельствует о том, что кодируемые белки функционируют по одному и тому же пути. Кроме того, изменения в нуклеотидной последовательности часто приводили к усеченным мутациям. Это обычно ассоциируется с генами-супрессорами опухолей. Пациенты с НЭО, которые имели измененный *ATRX* или *DAXX* гены, обладали значительно более длительной выживаемостью, чем пациенты с опухолями дикого типа [39].

Молекулярный профиль в опухолях разной степени дифференцировки различен. Высокодифференцированные НЭО отличаются от низкодифференцированных по прогнозу, количеству митозов и уровню Ki-67. Более того, они, по существу, лишены мутаций *TP53* и *RB1*, которые вместо этого являются основными драйверами в низкодифференцированных опухолях любой локализации [40–44]. В одном исследовании секвенирования всего экзона сообщается, что низкодифференцированные НЭО желудка и аденокарциномы имеют общие мутации *TP53*, затрагивающие по данным литературы от 53 до 100% случаев [45–48], и редкие мутации *SYNE1*. Но в то же время НЭО демонстрируют более высокую частоту мутаций, чем аденокарцинома желудка [45].

В низкодифференцированных опухолях было обнаружено гиперметилирование промотора для таких генов, как *DAPK1*, *TIMP3*, *PAX5*, *HIC1*, *CADM1* и многих других [49]. Молекулярный профиль НЭО G3 толстой кишки похож на колоректальную аденокарциному с мутациями *APC*, *KRAS*, *BRAF* и *TP53* [49–54]. Так же было описано и возникновение микросателлитной нестабильности, выявлена потеря гетерозиготности (LOH) в локусах *TP53* и *SMAD4* и в хромосоме 6q [54–55].

В высокодифференцированных НЭО было замечено метилирование в гене *RASSF1A*, наблюдаемое в других опухолях ПЖ, легких и ЖКТ [9, 56].

Мутации *KRAS*, присутствующие почти во всех аденокарциномах поджелудочной железы и до 50% опухолей толстой кишки, были описаны в низкодифференцированных НЭО желудка, ПЖ и кишки (частотный диапазон от 8 до 60%; медиана 30%). В то время мутации *BRAF* (частотный диапазон от 13 до 59%; медиана 17%) были обнаружены только в колоректальных НЭО с низкой дифференцировкой G3 [57–61]. Нужно отметить, что данные мутации практически не наблюдались в высокодифференцированных НЭО, но они имеют метилирование в гене *RASSF1A*, наблюдаемое в опухолях ПЖ, легких и ЖКТ [9, 56, 62–65]. В опухолях с низкой степенью дифференцировки G3 чаще выявляли гиперметилирование промотора для таких генов, как *DAPK1*, *TIMP3*, *PAX5*, *HIC1*, *CADM1* и многих других [49].

В нескольких исследованиях сообщалось о наличии мутаций зародышевой линии *BRCA2* при НЭО ПЖ [11, 66, 67]. Другие редкие мутации были обнаружены во вспомогательных генах репарации ДНК HR, таких как *RAD50*, *RAD51AP2*, *BRIP1* (от 3 до 5%) [68]. Три гена репарации (*MSH3*, *MSH4* и *MSH6*) также встречались до 1% опухолей. Хотя влияние этих мутаций на развитие и агрессивность опухоли не определено. Кроме того, следует подчеркнуть, что *EGFR* был обнаружен у 18 (13%) пациентов, *HER2-у3* (2%), *KIT* — у 16 (11%) и *PDGFRalpha* — у 135 (96%). Применение метода флуоресцентной гибридизации FISH (fluorescence in situ hybridization) в 130 случаях НЭО показал отсутствие генной амплификации для *EGFR*, тогда как два НЭО унаследовали амплифицированную *HER2* (1,5%) [68].

Понимание молекулярно-генетических изменений, приводящих к возникновению и прогрессированию данных новообразований, значительно улучшилось за последние два десятилетия, и соответственно, расширились варианты лекарственного лечения этих опухолей, что привело к увеличению выживаемости пациентов. Секвенирование ДНК с использованием больших панелей генов может выявить генетические изменения в НЭО, связанные с возможностью назначения таргетной терапии такими препаратами, как эверолимус, так и сунитиниб. В настоящее время новые таргетные препараты и их комбинации интенсивно исследуются в лечении пациентов с распространенными стадиями. Учитывая роль сигнального пути *NTRK* в онкогенезе, пролиферации и инвазивности НЭО, недавно было завершено первое исследование на людях ингибитора *ROS1/NTRK*, талетректиниба [69]. Ингибиторы тирозинкиназы с антиангиогенными свойствами сейчас проходят клинические исследования у пациентов с распространенными НЭО ЖКТ. Такие препараты, как суруфатиниб, ленаватиниб, акситиниб, кабозантиниб и пазопаниб, показали многообещающую эффективность во 2-й и/или 3-й фазах клинических испытаний [70, 71]. Среди обнадеживающих исследуемых методов лечения ингибитор тирозинкиназы суруфатиниб находится на наиболее поздней стадии клинической разработки. Вероятно, в ближайшие несколько лет может быть одобрено его использование для лечения пациентов с распространенными НЭО ПЖ и ЖКТ [72].

Постепенная интеграция генетических и эпигенетических данных о биологии этих новообразований, особенно тех молекулярных путей, которые могут рассматриваться в перспективе для применения новых таргетных препаратов, должна прояснить, какие молекулы могут использоваться в качестве надежных биомаркеров. Другая важная информация, которую могут дать эти исследования, — это определение механизмов резистентности к лекарственной терапии, на которые нацелена комбинированная терапия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследовательской работы методом секвенирования нового поколения (NGS) на выбранной панели были проанализированы 86 образцов крови (ДНК лейкоцитов) пациентов с диагнозом НЭО, наблюдавшихся в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (ГАУЗ «РКОД МЗ РТ») в период 2018–2019 гг., в зависимости от онкологической наследственной отягощенности.

Критериями включения стали: диагноз НЭО, ранний возраст манифестации (до 60 лет), наследственный анамнез у родственников 1-й, 2-й линии родства. Пациенты были разделены на две группы: основная — с отягощенным наследственным анамнезом и контрольная — без отягощенного анамнеза (табл. 2).

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit («Qiagen»). Концентрация ДНК измерялась на спектрофотометре NanoVue Plus («GE Healthcare») и составила 30–50 нг/мкл. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche»). Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»), картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) — при помощи алгоритмов BWA-MEM. Качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.

Поиск нуклеотидных вариаций выполнялся с использованием GATK HaplotypeCaller, Samtools, FreeBayes. Полученные VCF-файлы всех комбинаций алгоритмов выравнивания и поиска вариаций объединялись методом опорных векторов, что увеличивало общие показатели

чувствительности и специфичности при выявлении мутаций. Консенсусный VCF-файл обрабатывался программой SnpSift (глубина прочтения более 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen) и Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional). Среднее покрытие составило 473x, доля корректно картированных прочтений — 99,6%, доля целевых регионов с покрытием выше 100x — 96,2%.

Кастомная панель состояла из следующих генов интереса:

*TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, ATM, KIT, PDGFRA, CDH1, CTNNA1, PRSS1, SPINK1, CFTR, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK4, CDK12, FANCI/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, PARP1, NTHL1, POLE, POLD1/BMPR1A, SMAD4, MLH3, MSH6, PMS1, NBN, NF1, PPM1D, DICER1, PPM1D, RB1, HOXB13, BMPR1A, BLM, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCM, RHBDF2, HRAS, BAP1, EGFRSDHB, SDHC, SDHD, SFTPA1, HER2, SLX4, BAP1, MRE11, FAM175, CtIP, H2AX, RPA, NTHL1 RPS20, BUB1, BUB3, LRP6, STK11, AKT1, ATR, BABAM1, BAP1, BMPR1A, CTNNA1, FAM175A, MRE11A, NBN, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, RAD50, RET, TP53BP1, VHL, XRCC2.*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 16 (18,6%) пациентов обеих наблюдаемых групп были обнаружены 20 патогенных и предположительно патогенных мутаций в генах системы репарации ДНК (как распространенные — *APC, TP53, RAD51B, BRCA1,2, CHEK2, MSH2, MLH3*, так и более редкие — *FANCL, SLX4, CDH1, MUTYH*) (табл. 3), где длительность наблюдения рассчитывалась с момента постановки диагноза. Все пациенты, вошедшие в исследование, имели высококодифференцированные НЭО. Из них 9 (56,25%) пациентов были с высококодифференцированными НЭО G1, 4 (25%) пациента — с НЭО G2, 3 (18,75%) пациента — с НЭО G3. При этом пациенты с НЭО G3 в исследовании не приняли участие в связи с низкой распространенностью.

Продолжительность наблюдения за пациентами с данными мутациями составила более одного года (максимальное время наблюдения — 231 месяц). За этот период в основной группе с отягощенным наследственным анамнезом умерло 5 больных с мутациями *CDH1, SLX4, RAD51B, BRCA1, TP53, MSH2* (12,8% из общего числа пациентов основной группы), из которых двое имели НЭО G3 с неблагоприятным прогнозом. Распределение умерших пациентов основной группы по мутациям и степени дифференцировки опухоли представлены в табл. 3. В контрольной группе с неотягощенным анамнезом умерло 12 пациентов (25,5% из общего числа пациентов контрольной группы) с IV стадией заболевания, из которых шесть также имели высокую степень злокачественности. Среди умерших в контрольной группе мутаций из таргетной панели не было обнаружено.

**Таблица 2. Количественный анализ мутаций в зависимости от наследственного анамнеза у пациентов с нейроэндокринными опухолями.**

Наследственность	Мутации, абс. число		Всего пациентов, абс. число
	Есть	Нет	
Отягощенная	13 (A)	26 (B)	39
Неотягощенная	3 (C)	44 (D)	47
Итого	16	70	86

**Таблица 3.** Частота встречаемости мутаций у пациентов с диагнозом нейроэндокринная опухоль.

№ пп	Группа	Степень злокачественности (Grade)	Мутации		Исход	Длительность наблюдения, месяцы
1	Основная	3	CDH1		умер	50
2	Основная	1	SLX4		умер	126
3	Основная	1	CHEK2		жив	49
4	Основная	1	RAD51B		умер	231
5	Контрольная	1	BRCA2		жив	62
6	Контрольная	2	MLH3		жив	64
7	Основная	2	MLH3		жив	13
8	Основная	1	APC	FANCL	жив	135
9	Основная	3	BRCA1	TP53	умер	19
10	Основная	2	BRCA2	BRCA2	жив	38
11	Основная	1	CHEK2		жив	10
12	Основная	2	MSH2		умер	18
13	Основная	1	MUTYH	MUTYH	жив	25
14	Основная	1	SLX4		жив	50
15	Контрольная	3	MUTYH		жив	10
16	Основная	1	TP53		жив	85

Больше всего мутаций было выявлено у пациентов с диагнозом НЭО ПЖ (5 из 16 пациентов), реже встречались у пациентов с диагнозом НЭО тонкой кишки (2 из 16 пациентов). У пациентов с диагнозами НЭО толстой кишки, желудка, легкого, метастазами в печень без выявленного первичного очага мутации были с одинаковой частотой (по 10,5% для каждого диагноза). При этом пациенты диагностировались на разных стадиях: I стадия диагностирована у 7 пациентов (36,8%), II стадия — 3 пациентов (15,8%), III стадия — 2 пациентов (10,6%), IV стадия — у 7 пациентов (36,8%).

В контрольной группе без отягощенного онкологического анамнеза только у 3 из 47 пациентов (6,38%) наблюдались мутации, такие как BRCA2, MLH3, MUTYH. В группе с отягощенным наследственным анамнезом у 33,3% пациентов выявлялись патогенные либо условно-патогенные мутации.

## ВЫВОДЫ

НЭО имеют выраженную наследственную герминогенную мутацию в системе репарации ДНК. Данный факт подтверждается тем, что у каждого четвертого пациента с диагнозом НЭО в обеих группах выявлялись патогенные мутации, а в группе с отягощенным онкологическим анамнезом — у каждого третьего. Тщательно собранный наследственный анамнез поможет спрогнозировать наличие мутации у пациентов с НЭО и соответственно подобрать наиболее правильное и эффективное лечение.

В дальнейшем, возможно, рекомендовать пациентам с НЭО проводить тестирование на наследственные мутации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. / J.C. Yao, M. Hassan, A. Phan [et al.] // *Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3063–3072.
2. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. / M. Fraenkel, M. Kim, A. Faggiano [et al.] // *Endocr Relat Cancer.* – 2014. – Vol. 21. – P. 153–163.
3. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. / A. Dasari, C. Shen, D. Halperin [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3, № 10. – P.1335–1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
4. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. / C. Roldo, E. Missiaglia, J.P. Hagan [et al.] // *Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 29. – P. 4677–4684.
5. Papadopoulos N. DAXX / ATRX, MEN1 and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. / Y. Jiao, C. Shi, B.H. Edil [et al.] // *Science.* – 2011. – Vol. 331, № 6021. – P.1199–1203.
6. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. / M.S. Banck, R. Kanwar, A.A. Kulkarni [et al.] // *Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123, № 6. – P. 2502–2508.
7. Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. / J.M. Francis, A. Kiezun, A.H. Ramos [et al.] // *Nat Genet.* – 2013. – Vol. 45, № 12. – P.1483–1486.
8. A cross-species analysis in pancreatic neuroendocrine tumors reveals molecular subtypes with distinctive clinical, metastatic, developmental, and metabolic characteristics. / A. Sadanandam, S. Wullschlegler, C.A. Lyssiotis [et al.] // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5, № 12. – P.1296–1313.
9. DNA methylation profiles distinguish different subtypes of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. / A. How-Kit, E. Dejeux, B. Dousset [et al.] // *Epigenomics.* – 2015. – Vol. 7, № 8. – P.1245–1258.
10. Prognostic impact of novel molecular subtypes of small intestinal neuroendocrine tumor. / A. Karpathakis, H. Dibra, C. Pipinikas [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 1. – P.250–258.
11. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. / A. Scarpa, D.K. Chang, K. Nones [et al.] // *Nature.* – 2017. – Vol. 543, № 7643. – P.65–71. doi:10.1038/nature21063.
12. Progressive epigenetic dysregulation in neuroendocrine tumour liver metastases. / A. Karpathakis, H. Dibra, C. Pipinikas [et al.] // *Endocr Relat Cancer.* – 2017. – Vol. 24, № 2. – P.21–25.
13. Genetic heterogeneity of primary lesion and metastasis in small intestine neuroendocrine tumors. / D. Walter, P.N. Harter, F. Battke [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 3811.

14. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. / C. Larsson, B. Skogseid, K. Oberg [et al.] // *Nature*. – 1988. – Vol. 332. – P.85–87.
15. Stephen J. M. Hereditary Hormone Excess: Genes, Molecular Pathways, and Syndromes. / J. M. Stephen, F. S. William // *Endocr Reviews*. – Vol. 26, № 5. – P. 615–661.
16. Binkovitz L.A. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias. / L.A. Binkovitz, C.D. Johnson, D.H. Stephens // *Am J Roentgenology*. – 1990. – Vol. 155, № 3. – P.501–505.
17. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. / S.C. Chandrasekharappa, S.C. Guru, P. Manickam [et al.] // *Science* 276. – 1997. – P.404–407.
18. Oberg K. Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors). / K. Oberg. // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2009. – Vol. 16. – P.72–78. doi:10.1097/med.0b013e328320d845.
19. Update on the molecular pathogenesis of pancreatic tumors other than common ductal adenocarcinoma. / D. Antonello, S. Gobbo, V. Corbo [et al.] // *Pancreatology*. – 2009. – Vol. 9. – P.25–33.
20. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. – 2-е изд. Пер. с англ. – Москва: Практика, 1999. – С. 891–897. – 1128 с.
21. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. / C.K. Maharjan, P.H. Ear, C.G. Tran [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 20. – P. 5117. doi:10.3390/cancers13205117.
22. Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor. / E. Ishida, M. Yamada, K. Horiguchi [et al.] // *Endocr*. – 2011. – Vol.58. – P.287–296.
23. Tumor suppressor menin regulates expression of insulin-like growth factor binding protein 2. / P. La, R.W. Schnepf, C.D. Petersen [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, № 7. – P. 3443–3450.
24. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A-histone deacetylase complex. / H. Kim, J.E. Lee, E.J. Cho [et al.] // *Cancer Research*. – 2003. – Vol. 63, № 19. – P. 6135–6139. PMID: 14559791.
25. MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases. / V. Corbo, I. Dalai, M. Scardoni [et al.] // *Endocr Relat Cancer*. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P.771–783.
26. von Hippel-Lindau disease. / R.R. Lonser, G.M. Glenn, M. Walther [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, № 9374. – P.2059–2067. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
27. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). / J.A. Blansfield, L. Choyke, S.Y. Morita [et al.] // *Surgery*. – 2007. – Vol. 142, № 6. – P.814–818.
28. Mafficini A. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. / A. Mafficini, A. Scarpa // *Endocr Rev*. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P.506–536.
29. VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors. / A.M. Schmitt, S. Schmid, T. Rudolph [et al.] // *Endocr Relat Cancer*. – 2009. – Vol. 16, № 4. – P.1219–1227.
30. McClatchey A.I. Neurofibromatosis. / A.I. McClatchey // *Annu Rev Pathol*. – 2007. – Vol. 2, № 1. – P.191–216.
31. Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. / D. Relles, J. Baek, A. Witkiewicz, C.J. Yeo // *Gastrointest Surg*. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P.1052–1061.
32. Whole-exome sequencing of duodenal neuroendocrine tumors in patients with neurofibromatosis type 1. / M. Noë, A. Pea, C. Luchini [et al.] // *Mod Pathol*. – 2018. – Vol. 31, № 10. – P.1532–1538.
33. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. / European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. // *Cell*. – 1993. – Vol. 75, № 7. – P.1305–1315. doi:10.1016/0092-8674(93)90618-z.
34. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. / M. van Slegtenhorst, R. de Hoogt, C. Hermans [et al.] // *Science*. – 1997. – Vol. 277, № 5327. – P.805–808.
35. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma in tuberous sclerosis--case report and review of the literature. / N.C. Arva, J.G. Pappas, T. Bhatla [et al.] // *Surg Pathol*. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P.149–153.
36. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. / M.N. Zikusoka, M. Kidd, G. Eick [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104. – P.2292–2309.
37. The evolving (epi) genetic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. / C.P. Pipinikas, A.M. Berner, T. Sposito, C. Thirlwell // *Endocr Relat Cancer*. – 2019. – Vol. 26, № 9. – P.519–544. doi:10.1530/ERC-19-0175.
38. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. / Y. Samuels, Z. Wang, A. Bardelli [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 304. – P.554. doi:10.1126/science.1096502.
39. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: from genetics to therapy. / R.F. de Wilde, B.H. Edil, R.H. Hruban, A. Maitra. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P.199–208.
40. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. / O. Basturk, Z. Yang, L.H. Tang [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2015. – Vol. 39, № 5. – P.683–690. doi:10.1097/PAS.0000000000000408.
41. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. / A. Scarpa, W. Mantovani, P. Capelli [et al.] // *Mod Pathol*. – 2010. – Vol. 23, № 6. – P.824–833.
42. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? / F.L. Velayoudom-Céphise, P. Duvillard, L. Foucan [et al.] // *Endocr Relat Cancer*. – 2013. – Vol. 20, № 5. – P.649–657.
43. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. / J. George, J.S. Lim, S.J. Jang [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 524, № 7563. – P.47–53.

44. Therapeutic priority of the PI3K / AKT / mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. / S. Umemura, S. Mimaki, H. Makinoshima [et al.] // *Thorac Oncol.* – 2014. – Vol. 9, № 9. – P.1324–1331.
45. Comprehensive analysis of gene mutation and expression profiles in neuroendocrine carcinomas of the stomach. / R. Makuuchi, M. Terashima, M. Kusuhara [et al.] // *Biomed Res. (Aligarh)*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P.19–27.
46. Genetic alterations in poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastrointestinal tract. / S. Pizzi, C. Azzoni, D. Bassi [et al.] // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98, № 6. – P.1273–1282.
47. Different molecular profiles characterize well-differentiated endocrine tumors and poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract. / D. Furlan, R. Cerutti, S. Uccella [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 947–957.
48. Carcinogenesis of gastric endocrine cell carcinoma : analysis of histopathology and p53 gene alteration. / K. Nishikura, H. Watanabe, M. Iwafuchi [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2003. – Vol. 6, № 4. – P.203–209.
49. Prognostic relevance of aberrant DNA methylation in *g1* and *g2* pancreatic neuroendocrine tumors. / M. Stefanoli, S. La Rosa, N. Sahnane [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 100, № 1. – P.26–34.
50. Microsatellite unstable gastrointestinal neuroendocrine carcinomas : a new clinicopathologic entity. / N. Sahnane, D. Furlan, M. Monti [et al.] // *Endocr Relat Cancer*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P.35–45.
51. Molecular characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma ; similarities with adenocarcinoma rather than neuroendocrine tumor. / N. Takizawa, Y. Ohishi, M. Hirahashi [et al.] // *Hum Pathol.* – 2015. – Vol. 46, № 12. – P.1890–1900.
52. Concordance of genetic alterations in poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas and associated adenocarcinomas. / A.O. Vortmeyer, I.A. Lubensky, M.J. Merino [et al.] // *Natl Cancer Inst.* – 1997. – Vol. 89, № 19. – P.1448–1453.
53. Colorectal poorly differentiated neuroendocrine carcinomas and mixed adenoneuroendocrine carcinomas : insights into the diagnostic immunophenotype, assessment of methylation profile, and search for prognostic markers. / S. La Rosa, A. Marando, D. Furlan [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2012. – Vol. 36, № 4. – P.601–611.
54. Loss of heterozygosity in 11q13–14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome / T. D'Adda, G. Keller, C. Bordi, H. Höfler // *Lab Invest.* – 1999. – Vol. 79, № 6. – P. 671–677. PMID : 10378509.
55. CpG island methylation in carcinoid and pancreatic endocrine tumors / A.O. Chan, S.G. Kim, A. Bedeir [et al.] // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22, № 6. – P. 924–934.
56. DNA methyltransferases 1, 3a and 3b overexpression and clinical significance in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. / M.M. Rahman, Z.R. Qian, E.L. Wang [et al.] // *Hum Pathol.* – 2010. – Vol. 41. – P.1069–1078.
57. Alberto B. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. / B. Alberto, S. Salvatore // *Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P.1254–1261.
58. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. // S. Yachida, E. Vakiani, C.M. White, [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2012. – Vol. 36, № 2. – P.173–184.
59. Colorectal poorly differentiated neuroendocrine carcinomas frequently exhibit BRAF mutations and are associated with poor overall survival. / D.C. Olevian, M.N. Nikiforova, S. Chiosea [et al.] // *Hum Pathol.* – 2016. – Vol. 49. – P.124–134.
60. Molecular characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma ; similarities with adenocarcinoma rather than neuroendocrine tumor / N. Takizawa, Y. Ohishi, M. Hirahashi [et al.] // *Hum Pathol.* – 2015. – Vol. 46, № 12. – P.1890–1900.
61. Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas. / M. Jesinghaus, B. Konukiewicz, G. Keller [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2017. – Vol. 30, № 4. – P.610–619.
62. In-depth mutational analyses of colorectal neuroendocrine carcinomas with adenoma or adenocarcinoma components. / C. Woischke, C.W. Schaaf, H.M. Yang [et al.] // *Mod Pathol.* – 2017. – Vol. 30, № 1. – P.95–103.
63. Molecular profiling of neuroendocrine malignancies to identify prognostic and therapeutic markers : a Fox Chase Cancer Center Pilot Study. / N. Vijayvergia, P.M. Boland, E. Handorf [et al.] // *Br J Cancer.* – 2016. – Vol. 115, № 5. – P.564–570.
64. Diagnostic utility of MS-MLPA in DNA methylation profiling of adenocarcinomas and neuroendocrine carcinomas of the colon–rectum. / D. Furlan, N. Sahnane, M. Mazzoni [et al.] // *Virchows Arch.* – 2013. – Vol. 462, № 1. – P.47–56.
65. Colorectal neuroendocrine carcinomas and adenocarcinomas share oncogenic pathways. A clinico-pathologic study of 12 cases. / R. Karkouche, J.B. Bachet, J. Sandrini [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 24, № 12. – P.1430–1437.
66. High throughput gene sequencing reveals altered landscape in DNA damage responses and chromatin remodeling in sporadic pancreatic neuroendocrine tumors. / S. Ji, W. Yang, J. Liu [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – Vol. 18. – P.318–327. doi:10.1016/j.pan.2018.01.006.
67. BRCA-associated pancreatico-biliary neoplasms : Four cases illustrating the emerging clinical impact of genotyping. / M.B. Sharma, A. Carus, L. Sunde [et al.] // *Acta Oncol.* – 2016. – Vol. 55. – P.377–381. doi:10.3109/0284186X.2015.1044023.
68. Pancreatic endocrine tumours : mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries / V. Corbo, S. Beghelli, S. Bersani [et al.] // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 127–134.
69. U.S. Phase I First-in-human Study of Taltirectinib (DS-6051b / AB-106), a ROS1 / TRK Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors / K.P. Papadopoulos, E. Borazanci, A.T. Shaw [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26. – P. 4785–4794.
70. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep) : A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. / J. Xu, L. Shen, Z. Zhou [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 11. – P.1500–1512.

71. *Surufatinib in Advanced Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Phase Ib // II Trial.* / J. Xu, J. Li, C. Bai [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3486–3494.
72. *Cives, M. Emerging Treatment Options for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors* / M. Cives, E. Pelle', J. Strosberg // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 13, № 9 (11). – P. 3655.
73. *Localization of Putative Tumor Suppressor Loci by Genome-wide Allelotyping in Human Pancreatic Endocrine Tumors.* / D.C. Chung, S.B. Brown, F. Graeme-Cook [et al.] // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P.3706–3711.
74. *Mutation and expression analyses reveal differential subcellular compartmentalization of PTEN in endocrine pancreatic tumors compared to normal islet cells.* / A. Perren, P. Komminoth, P. Saremaslani [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157. – P.1097–1103. doi:10.1016/S0002-9440(10)64624-X.
75. *The impact of PD-L1 expression in patients with metastatic GEP-NETs.* / S.T. Kim, S.Y. Ha, S. Lee [et al.] // *J Cancer.* – 2016. – Vol. 7, № 5. – P.484–489. doi:10.7150/jca.13711.
76. *Rb Loss and KRAS Mutation Are Predictors of the Response to Platinum-Based Chemotherapy in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm with Grade 3: A Japanese Multicenter Pancreatic NEN-G3 Study.* / S. Hijioka, W. Hosoda, K. Matsuo [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23, № 16. P.4625–4632. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3135.
77. *Loss of chromatin-remodeling proteins and / or CDKN2A associates with metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors and reduced patient survival times.* / S. Roy, W.A. La-Framboise, T.C. Liu [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154. – P.2060–2063.
78. *Real-Time Genomic Characterization of Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors Has Prognostic Implications and Identifies Potential Germline Actionability.* / N. Raj, R. Shah, Z. Stadler [et al.] // *JCO Precis Oncol.* – 2018. PO.17.00267. doi:10.1200/PO.17.00267.
79. *Genomic profiling of NETs: A comprehensive analysis of the RADIANT trials.* / J. Yao, A. Garg, D. Chen [et al.] // *Endocr Relat Cancer.* – 2019. – Vol. 26, № 4. – P.391–403. doi:10.1530/ERC-18-0332.