

Клинико-морфологическое наблюдение высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли головки поджелудочной железы на фоне синдрома фон Гиппеля–Линдау

Н.В. Кретьова, А.А. Харламова, О.А. Лобанова, Т.Г. Володькина, Н.Б. Парамонова, Е.Е. Руденко, Е.А. Коган, Т.А. Демура

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Синдром фон Гиппеля–Линдау (von Hippel-Lindau disease, VHL) – редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся образованием доброкачественных и злокачественных опухолей. В 10–20% случаев у пациентов развивается нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. В статье представлен клинико-морфологический случай развития высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли головки поджелудочной железы на фоне синдрома VHL. Диагноз был подтвержден позитивной экспрессией антител к синаптофизину и хромогранину А в клетках опухоли. Индекс пролиферации (Ki-67) составил менее 3%. Помимо этого в хвосте поджелудочной железы была обнаружена многокамерная серозная цистаденома без признаков нейроэндокринной дифференцировки, что подтверждено позитивной реакцией с антителами к СА IX и MUC6, негативной с антителами к синаптофизину в эпителиальных клетках.

Ключевые слова: синдром фон Гиппеля–Линдау, нейроэндокринная опухоль, поджелудочная железа, иммуногистохимическое исследование

Для корреспонденции: Алена Алексеевна Харламова. E-mail: harlamovaAA01@gmail.com

Для цитирования: Кретьова Н.В., Харламова А.А., Лобанова О.А., Володькина Т.Г., Парамонова Н.Б., Руденко Е.Е., Коган Е.А., Демура Т.А. Клинико-морфологическое наблюдение высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли головки поджелудочной железы на фоне синдрома фон Гиппеля–Линдау. Клини. эксп. морфология. 2024;13(2):61–66. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.61-66.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» (№ 075-15-2022-304).

Статья поступила 10.07.2023. Получена после рецензирования 20.07.2023. Принята в печать 20.11.2023.

Clinical and morphological case of a well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor accompanied by von Hippel-Lindau disease

N.V. Kretova, A.A. Kharlamova, O.A. Lobanova, T.G. Volodkina, N.B. Paramonova, E.E. Rudenko, E.A. Kogan, T.A. Demura

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a rare autosomal dominant genetic disease characterized by the formation of benign and malignant tumors. From 10 to 20% of patients develop a pancreatic neuroendocrine tumor (panNET). This article presents a clinical and morphological case that describes a well-differentiated neuroendocrine tumor of the pancreatic head accompanied by VHL syndrome. Positive Synaptophysin and Chromagranin A staining of tumor cells confirmed the diagnosis. The proliferation index (Ki-67) was less than 3%. In addition, serous cystadenoma without signs of neuroendocrine differentiation was found in the pancreatic tail, which was confirmed by positive reaction with antibodies to CA IX and MUC6 and a negative reaction with antibodies to Synaptophysin in the epithelial cells.

Keywords: von Hippel-Lindau syndrome, neuroendocrine tumor, pancreas, immunohistochemical study

Corresponding author: Alyona A. Kharlamova. E-mail: harlamovaAA01@gmail.com

For citation: Kretova N.V., Kharlamova A.A., Lobanova O.A., Volodkina T.G., Paramonova N.B., Rudenko E.E., Kogan E.A., Demura T.A. Clinical and morphological case of a well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor accompanied by von Hippel-Lindau disease. Clin. exp. morphology 2024;13(2):61–66 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.61-66.

Funding. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers “Digital biodesign and personalized healthcare” (No. 075-15-2022-304).

Received 10.07.2023. **Received in revised form** 20.07.2023. **Accepted** 20.11.2023.

Введение

Синдром фон Гиппеля–Линдау – редкое аутосомно-доминантное наследуемое генетическое заболевание, к которому приводит мутация в обоих аллелях гена-супрессора опухолевого роста *VHL*, находящегося в участке хромосомы 3p25-26 [1–3]. Его частота составляет около 1 на 36 000 человек [2]. Синдром характеризуется образованием различных доброкачественных и злокачественных опухолей, а также кист [2, 4]. Поражаются сетчатка, центральная нервная система (ЦНС), почки, надпочечники. Возможно формирование гемангиобластомы в мозжечке, головном, спинном мозге и сетчатке, феохромоцитомы, а также почечно-клеточного рака [5]. Также могут встречаться опухоли эндолимфатического мешочка, поджелудочной железы (ПЖ) (нейроэндокринные опухоли, серозные цистаденомы), параганглиомы [1, 6].

Синдром фон Гиппеля–Линдау клинически классифицируют на два типа: первый протекает без феохромоцитомы, второй характеризуется развитием феохромоцитомы и в зависимости от риска развития рака почки подразделяется на подтипы 2А и 2В [1, 4]. Некоторые специалисты также выделяют подтип 2С с высоким риском развития феохромоцитомы и низким риском развития других типов опухолей (ЦНС, сетчатки и почек) [4, 7].

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) – это новообразования из клеток гастроэнтерогепатической эндокринной системы [8, 9]. НЭОПЖ составляют всего 1–2% от всех возможных панкреатических новообразований [10]. Данные опухоли делятся на функционирующие, которые рано обнаруживаются из-за появления ярких клинических симптомов, связанных с гиперпродукцией определенных гормонов, и нефункционирующие, обнаруживаемые довольно поздно [11]. Частота встречаемости НЭОПЖ у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау составляет 10–20%, это относительно редкая локализация новообразования. Практически во всех случаях нейроэндокринная опухоль ПЖ при этом синдроме является нефункционирующей [9]. При гистологическом исследовании *VHL*-ассоциированной нейроэндокринной опухоли могут определяться клетки со светлой цитоплазмой, схожие с клетками почечно-клеточного рака и клетками серозной цистаденомы ПЖ [7]. Наряду с ними могут встречаться также липидсодержащие пенные клетки [12].

Клиническое наблюдение

Приводим наблюдение болезни фон Гиппеля–Линдау у женщины 40 лет, сопровождающейся развитием множества серозных однокамерных и многокамерных цистаденом в сочетании с НЭОПЖ. В течение

девяти лет пациентка наблюдалась с хроническим панкреатитом с поликистозом ПЖ. За 1,5 года до данной госпитализации в связи с жалобами на головную боль, головокружение, слабость, тошноту и рвоту поступила в нейрохирургический стационар, где было выявлено объемное образование головного мозга, по поводу которого в 2021 году выполнена операция: удаление солидно-кистозного образования червя и полушария мозжечка. Морфологическая картина соответствовала таковой при гемангиобластоме. В следующем году при МРТ головного мозга были обнаружены мелкие гемангиобластомы мозжечка (до 5–6 мм в диаметре). Также пациентка наблюдалась у офтальмолога по поводу ангиоматоза сетчатки. После секвенирования экзонов 1–3 генов *VHL* была определена миссенс-мутация с.194 C>T (p.S65L) в гетерозиготном состоянии. Поставлен диагноз «болезнь фон Гиппеля–Линдау». В связи со множественными кистозными нейроэндокринными опухолями ПЖ, диагностированными на МРТ, КТ, УЗИ, женщина госпитализирована и направлена на оперативное лечение.

По данным компьютерной томографии, в структуре ПЖ определялись множественные кистозные образования размерами от 3 до 56 мм в диаметре, самое крупное из них располагалось в головке железы. В крючковидном отростке находилось гиперваскулярное образование размерами 27 × 29 мм с наличием кальцината в центральных отделах диаметром 7 мм. Кроме того, в головке определялось гиперваскулярное образование размерами 8 × 10 мм, несколько сверху визуализировался гиперваскулярный участок с нечеткими контурами, диаметром 3 мм. Наряду с этим при МСКТ обнаружены образования в правой почке и правом надпочечнике. Выполнена пункционная биопсия опухоли правой почки под контролем КТ. Она оказалась малоинформативной, в биоптатах были обнаружены фрагменты ткани почки обычного гистологического строения, ткань опухоли в исследованном материале получена не была. Клиническая картина феохромоцитомы, свойственная данному синдрому, у пациентки не наблюдалась.

Во время операции в связи со множественностью новообразований и их большими размерами были удалены вся ПЖ вместе с двенадцатиперстной кишкой, 15 см тощей кишки и желчным пузырем.

При макроскопическом исследовании фрагмент ПЖ был размерами 9 × 7 × 6 см, в области головки – плотный узел размерами 4 × 4 × 3 см, на разрезе пестрого вида: ярко-желтого цвета с кровоизлияниями и волокнистыми прослойками. В центре очаговый петрификат в диаметре 0,8 см. Опухоль была покрыта нечеткой псевдокапсулой. Также в области головки ПЖ находилось множество кистозных полостей диаметром

от 0,5 до 5,0 см. Внутренняя поверхность кист гладкая, в стенке наибольшей кистозной полости очаг склероза.

Дистальная часть ПЖ размерами 17 × 7 × 3 см, на всем протяжении в паренхиме кистозные полости, заполненные желтой прозрачной жидкостью. Некоторые кисты имели множество перегородок, преимущественно в области хвоста ПЖ. Обнаруженные полости и многокамерные кисты были в диаметре от 4 до 5 см. В окружающей клетчатке находились лимфоузлы, от 0,3 до 1,0 см, серого цвета.

Микроскопически при окрашивании гематоксилином и эозином в области головки ПЖ определялся узел, окруженный нечеткой фиброзной псевдокапсулой. Он был представлен мономорфными клетками, формирующими трабекулярные структуры. Цитоплазма клеток опухоли светло эозинофильная, зернистая, ядра хорошо очерченные, с характерным распределением внутриядерного хроматина по типу «соль и перец». По периферии опухоль врастала в собственную фиброзную псевдокапсулу, паренхиму ПЖ, регионарные лимфоузлы. В окружающей клетчатке выявлено 11 лим-

фоузлов, в двух из них отмечалось врастание опухоли. В одном из лимфоузлов выявлен очаг, подозрительный на метастаз. При дополнительных срезах определено, что это врастание из основного массива опухоли. В области головки ПЖ определялись кистозные полости до 5 см в диаметре, преимущественно однокамерные, выстланные однорядным уплощенным эпителием.

В дистальной части ПЖ микроскопически выявлялось множество кистозных полостей разных размеров, некоторые кисты были многокамерными, выстланными частично однорядным кубическим, частично уплощенным эпителием. В прилежащих отделах отмечался фиброз стромы с небольшими островками паренхимы ПЖ, в которых определялись дистрофические изменения. В регионарных лимфоузлах метастазы не выявлены.

По результатам макроскопического исследования и микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, подтвержден диагноз «болезнь фон Гиппеля–Линдау» (рис. 1 А, В), сопровождающаяся развитием множества серозных однокамерных и многокамерных кистаденом, в сочетании с высокодиффе-

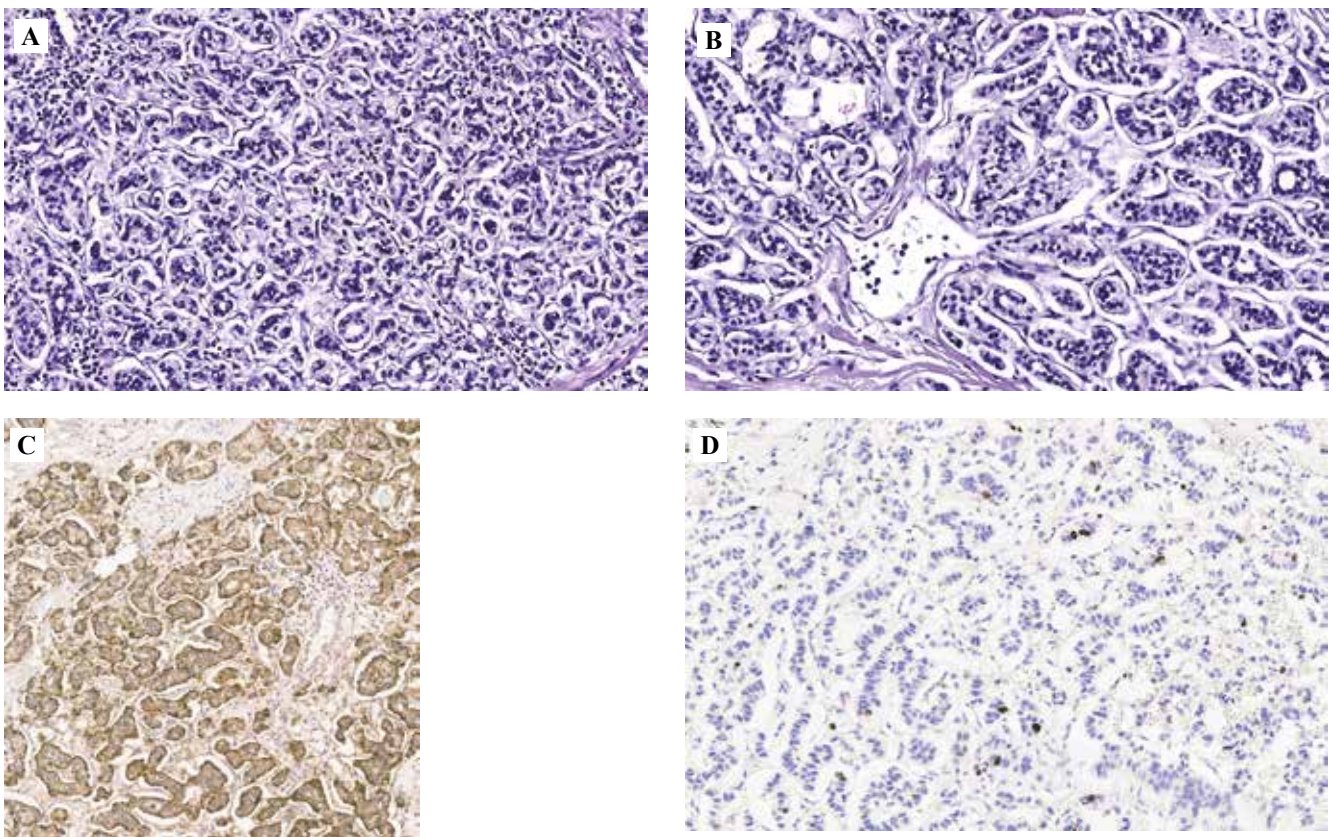


Рис. 1. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухолей.

А, В – высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль головки поджелудочной железы (НЭОПЖ), ядра клеток которой имеют типичное распределение хроматина «соль и перец», окраска гематоксилином и эозином, ×200, ×400, С – положительное мембранное окрашивание клеток НЭОПЖ, ИГХ исследование с антителами к синаптофизину, ×400, D – индекс пролиферации Ki-67 в клетках НЭОПЖ менее 3%, ИГХ исследование, ×100

Fig. 1. Histological and immunohistochemical tumor evaluation.

А, В – well-differentiated neuroendocrine tumor of the pancreatic head (panNET), whose cells demonstrate salt-and-pepper chromatin, H&E stain, ×200, ×400, С – positive membrane staining of panNET cells, IHC assay with antibodies to Synaptophysin, ×400, D – Ki-67 proliferation index in panNET cells is less than 3%, IHC assay, ×100

ренцированной светлоклеточной нейроэндокринной опухолью головки ПЖ, растущей в собственную фиброзную псевдокапсулу, паренхиму ПЖ и прилежащие лимфоузлы (три из 11 выявленных лимфоузлов). Для подтверждения гистологической структуры опухоли головки ПЖ и выяснения потенциала злокачественности, а также для уточнения гистологической структуры многокамерной кисты хвоста ПЖ срезы были направлены на ИГХ исследование.

Положительная реакция с общими маркерами нейроэндокринной дифференцировки синаптофизин (Synaptophysin RTU, Clone 27G12, моноклональные мышиные антитела, Leica Microsystems, Германия, демаскировка 1 минуту в ретривере, цитратный буфер pH 6,0, инкубация 15 минут) (рис. 1 С) и хромогранин А (Chromogranin A RTU, Clone 5H7, моноклональные мышиные антитела, Leica Microsystems, Германия, демаскировка 20 минут в цитратном буфере pH 6,0, инкубация 15 минут) подтвердила нейроэндокринную природу опухоли. Индекс пролиферации Ki-67 (Ki-67 RTU, Clone MM1, моноклональные мышиные антитела, Leica Microsystems, Германия, демаскировка 1 минуту в ретривере, цитратный буфер pH 6,0, инкубация 15 минут) составил менее 3% (рис. 1 D).

ИГХ исследование участка многокамерной кисты проводилось с антителами к СА IX (CAIX RTU, Clone NCL-L-CAIX, моноклональные мышиные антитела, Leica Microsystems, Германия, демаскировка 1 минуту в ретривере, цитратный буфер pH 6,0, инкубация 15 минут) и MUC6 (MUC6 RTU, Clone NCL-MUC-6, моноклональные мышиные антитела, Leica Microsystems, Германия, демаскировка 20 минут в цитратном буфере pH 6,0, инкубация 15 минут). СА IX экспрессируется в основном в участках с хронической гипоксией и чаще используется для дифференцировки опухолей почки, но также применяется для верификации серозных цистаденом ПЖ. MUC6 является гликопротеином защитной слизи и используется для идентификации образований молочной железы, желудка и ПЖ. Реакция с антителом к СА IX дала неравномерное по интенсивности положительное мембранное окрашивание части клеток, реакция с антителом к MUC6 – слабо положительное окрашивание части клеток. Реакция с антителом к синаптофизину была отрицательной в клетках опухоли, но положительной в островках Лангерганса в прилежащих отделах ПЖ. Все это свидетельствовало о наличии в области хвоста ПЖ серозной цистаденомы без признаков нейроэндокринной дифференцировки.

Обсуждение

Опухоли ПЖ при синдроме фон Гиппеля–Линдау чаще множественные, при этом НЭОПЖ обычно бессимптомные, обнаруживаются в более молодом возрасте и нуждаются в оперативном лечении, их прогноз при этом синдроме более благоприятный, чем в случае спорадических опухолей [7, 11, 12]. Около

15% НЭОПЖ при этом синдроме является злокачественными, дает локальную инвазию и отдаленные метастазы [11].

По гистопатологической картине НЭОПЖ традиционно классифицируют на высокодифференцированные и низкодифференцированные. В то же время в соответствии с индексом пролиферации Ki-67 и значением митотического индекса опухоли можно разделять по степени злокачественности на G1, G2 и G3 классы. Согласно классификации ВОЗ 2022 года, НЭОПЖ делятся на высокодифференцированные опухоли G1, G2 и G3 классов и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы [13, 14].

Для НЭОПЖ также существуют две TNM классификации: the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) система и the AJCC система. 8-е издание AJCC является последней действующей на текущий момент классификацией. В ней приводится отдельная система стадирования, применяемая только для высокодифференцированных опухолей. Низкодифференцированные НЭОПЖ стадированы так же, как протоковая аденокарцинома ПЖ [8, 11].

Для идентификации НЭОПЖ помимо гистологического исследования обязательно ИГХ исследование: обычно окрашивание проводят с маркерами синаптофизин, хромогранин А [8]. Злокачественность опухоли оценивают с помощью индекса Ki-67 и индекса митотической активности [9].

Помимо нейроэндокринной опухоли при синдроме фон Гиппеля–Линдау в ПЖ могут также встречаться серозные цистаденомы – опухоли, состоящие из небольших кист, имеющие мультикистозный вид. Кисты выстилают плоский или кубический эпителий, богатый гликогеном [7]. В связи с доброкачественным течением такие кисты часто обнаруживают до появления симптомов [4].

У нашей пациентки был выявлен синдром фон Гиппеля–Линдау со множественными образованиями центральной нервной системы, сетчатки, почки и надпочечника. Подобная картина описана в клиническом случае D. Neupane et al. [2] и в клиническом случае И.И. Лариной и соавт. [1].

Как и в наблюдении D. Neupane et al. наша пациентка также имела историю госпитализации в нейрохирургическое отделение в связи с гипертоническим синдромом, головокружением и слабостью, но ее состояние не было тяжелым [2]. Кроме того, еще до этих жалоб она наблюдалась у гастроэнтеролога с болями в животе и картиной хронического панкреатита.

В отличие от случая, описанного И.И. Лариной и соавт., у нашей пациентки не было выявлено клинических признаков феохромоцитомы [1]. Частыми и наиболее ранними проявлениями синдрома фон Гиппеля–Линдау являются гемангиобластомы сетчатки, которые также имели место у нашей пациентки, однако их обнаружение не привело к своевременной постановке диагноза [4].

В нашем случае нейроэндокринная опухоль головки ПЖ сочеталась с серозной цистаденомой хвоста ПЖ. Образования ПЖ характерны для данного синдрома, они диагностируются примерно у 2/3 пациентов, но являются в основном доброкачественными, представляющими собой кисты или серозные цистаденомы [15]. В литературе описано мало случаев НЭОПЖ на фоне синдрома фон Гиппеля–Линдау.

Так, в исследовании F. Penitenti et al. участвовали лишь 13 пациентов с НЭОПЖ, среди них трое были родственниками, при этом только у одного НЭОПЖ сочеталась с кистами ПЖ. У всех у них, как и у нашей пациентки, были обнаружены образования ЦНС, а диагноз «феохромцитомы», не поставленный нашей пациентке, наблюдался лишь у трех человек. Примерно в половине случаев образования располагались в головке и хвосте ПЖ [3]. В исследовании R. Pradhan et al. среди пяти случаев синдрома фон Гиппеля–Линдау один сопровождался НЭОПЖ, а два кистами ПЖ. В двух из этих трех случаев пациенты первоначально наблюдались с образованиями ЦНС, не имели истории обращений по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта, и только в одном из них пациент жаловался на боли в животе [12].

При синдроме фон Гиппеля–Линдау наблюдаются мутации в гене-супрессоре опухолевого роста *VHL*, который располагается на 3-й хромосоме и состоит из 854 нуклеотидов [4]. Среди них могут быть делеции/инсерции, вызывающие сдвиг рамки считывания, нонсенс-мутации, миссенс-мутации и мутации, затрагивающие сайты сплайсинга [15]. По частоте встречаемости преобладают миссенс-мутации. При синдроме фон Гиппеля–Линдау первого типа чаще происходят мутации со сдвигом рамки считывания (делеции экзонов, инсерции). При втором типе в основном встречаются точечные миссенс-мутации [4]. У нашей пациентки была обнаружена гетерозиготная миссенс-мутация в кодоне 194 с заменой тимина на цитизин. У большинства пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау, диагностированным на основании клинических данных, наблюдаются гетерозиготные мутации [15]. Интересно, что мутации в 3-м экзоне, особенно в кодонах 161/167, связаны с повышенным риском развития метастатических НЭОПЖ, но в нашем случае они не были зарегистрированы [7].

Заключение

Приведено морфологическое наблюдение достаточно редкого наследственного синдрома фон Гиппеля–Линдау, подтвержденного генетически и сопровождающегося развитием множества серозных однокамерных и многокамерных цистаденом в сочетании с высокодифференцированной светлоклеточной нейроэндокринной опухолью головки поджелудочной железы.

При морфологическом исследовании была обнаружена опухоль головки, гистологически – высокодиф-

ференцированная нейроэндокринная опухоль, G1 по классификации ВОЗ. Также была обнаружена серозная цистаденома без признаков нейроэндокринной дифференцировки в области хвоста. Наше клиническое наблюдение представляет интерес ввиду редкой встречаемости данного синдрома. Оно отличается от описанных в литературе тем, что пациентка наблюдалась первично с расстройствами желудочно-кишечного тракта, возникшими на фоне новообразований поджелудочной железы. Кроме того, сочетание опухолей, обнаруженное в нашем случае, не так часто встречается в других клинических наблюдениях и иных источниках литературы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Ларина И.И., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Рослякова А.А., Бельцевич Д.Г., Селиванова Л.С. и др. Синдром фон Гиппеля–Линдау: особенности лечения и наблюдения. Клинический случай и краткий обзор литературы. Архивъ внутренней медицины. 2019;9(3):165–71. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171.
Larina II, Platonova NM, Troshina EA, Roslyakova AA, Belzevich DG, Selivanova LS et al. Von Hippel-Lindau syndrome: aspects of treatment and management. Case report and literature review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019;9(3):165–71 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171.
2. Neupane D, Dahal A, Lageju N, Jaiswal LS, Kandel A, Manandhar S. Von Hippel-Lindau disease: a case report. Int J Surg Case Rep. 2022;97:107417. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107417.
3. Penitenti F, Landoni L, Scardoni M, Piredda ML, Cingarlini S, Scarpa A et al. Clinical presentation, genotype-phenotype correlations, and outcome of pancreatic neuroendocrine tumors in Von Hippel-Lindau syndrome. Endocrine. 2021;74(1):180–7. DOI: 10.1007/s12020-021-02752-8.
4. Aronow ME, Wiley HE, Gaudric A, Krivosic V, Gorin MB, Shields CL et al. Von Hippel-Lindau disease: update on pathogenesis and systemic aspects. Retina. 2019;39(12):2243–53. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002555.
5. Hos D, Cursiefen C, Dahlke C. Von Hippel Lindau disease. J Pediatr. 2019;209:252. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.053.
6. Halperin R, Arnon L, Eden-Friedman Y, Tirosh A. Unique characteristics of patients with Von Hippel-Lindau disease defined by various diagnostic criteria. Cancers (Basel). 2023;15(6):1657. DOI: 10.3390/cancers15061657.
7. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, Kutikov A, Vortmeyer AO. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects. Onco Targets Ther. 2020;13:5669–90. DOI: 10.2147/OTT.S190753.
8. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review of serum biomarkers, staging, and management. World J Gastroenterol. 2020;26(19):2305–22. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2305.

9. Scott AT, Howe JR. Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):793–814. DOI: 10.1016/j.suc.2019.04.014.
10. Patel N, Barbieri A, Gibson J. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1021–44. DOI: 10.1016/j.path.2019.08.007.
11. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, Kondapaneni S, Dasyam A, Tammisetti VS et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: 2020 update on pathologic and imaging findings and classification. *Radiographics.* 2020;40(5):1240–62. DOI: 10.1148/rg.2020200025.
12. Pradhan R, George N, Mandal K, Agarwal A, Gupta SK. Endocrine manifestations of Von Hippel-Landau disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):159–64. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_252_18.
13. Gonzalez RS. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(3):377–97. DOI: 10.1016/j.path.2020.04.002.
14. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115–54. DOI: 10.1007/s12022-022-09708-2.
15. Louise M, Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Møller HU et al. Von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet.* 2022;65(8):104538. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104538.

Информация об авторах

Наталья Валерьевна Кретова – младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», врач-патологоанатом Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Алена Алексеевна Харламова – студентка 3-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Ольга Андреевна Лобанова – младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Татьяна Геннадьевна Володькина – врач-патологоанатом Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Нина Борисовна Парамонова – кандидат медицинских наук, заместитель директора по диагностической работе, врач-патологоанатом Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Екатерина Евгеньевна Руденко – кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, врач-патологоанатом Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Евгения Алтаровна Коган – доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Татьяна Александровна Демур – доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Author information

Natalia V. Kretova – Junior Researcher, World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”; Pathologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-4825-4830>

Alyona A. Kharlamova – 3rd year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-5849-8193>

Olga A. Lobanova – Junior Researcher, World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”; Assistant, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-6813-3374>

Tatiana G. Volodkina – Pathologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0009-0004-4705-2673>

Nina B. Paramonova – Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Diagnostic Work, Pathologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0001-5380-7113>

Ekaterina E. Rudenko – Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Pathologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-0000-1439>

Eugeniya A. Kogan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Tatiana A. Demura – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>