

На правах рукописи

КУЗАВЛЁВА

Елена Игоревна

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА)**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Диссертационная работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Бритвин Тимур Альбертович

Научный консультант:

Доктор биологических наук, профессор

Гуревич Лариса Евсеевна

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 года в ___ час.
на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздравсоцразвития России по адресу:
117997, г. Москва, ул. Большая серпуховская, д. 27.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке в библиотеке ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздравсоцразвития России и на сайте:

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
Доктор медицинских наук

Шаробаро В.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема нейроэндокринных опухолей (НЭО) в целом, как и НЭО поджелудочной железы (НЭО ПЖ) в частности, стала углубленно изучаться только в последние годы. Возросшее внимание к ней обусловлено как увеличением частоты обнаружения НЭО ПЖ в связи с совершенствованием методов диагностики, так и отсутствием до настоящего времени единых подходов к обследованию и лечению пациентов с данной патологией (Дедов И. И. и соавт., 2011; Kondo N. et al., 2014; Kunz P. et al., 2013).

В результате проводимых исследований стал общепризнанным тот факт, что все НЭО обладают злокачественным потенциалом (Klöppel G., 2011; Öberg K., 2012). Обусловлено это тем, что «доброкачественные» НЭО после их полного удаления могут рецидивировать и метастазировать после операции (Гуревич Л. Е. и соавт., 2014; Burns W. et al., 2012; Panzuto F. et al., 2011). В этой связи в настоящее время термин «доброкачественная нейроэндокринная опухоль» считается некорректным, а НЭО без метастазов расцениваются как новообразования с неопределенным потенциалом злокачественности (Caplin M. et al., 2010; Khan M. et al., 2012; Panzuto F. et al., 2011).

Единственным потенциально радикальным методом лечения локализованных либо местно-распространенных НЭО ПЖ является хирургический. Несмотря на накопленный опыт, в хирургии НЭО ПЖ остаются нерешенные вопросы. Прежде всего, нет единого мнения относительно оптимального объема хирургического вмешательства и вероятности развития послеоперационных осложнений в зависимости от объема операции (Егоров А. В. и соавт., 2014; Goretzki P et.al., 2012; Doherty G., 2013). Другим актуальным аспектом является тактика ведения пациентов после хирургического лечения. При высоком потенциале злокачественности опухоли необходимо комбинированное лечение с применением химио- или биотерапии (Öberg K., 2012; Strosberg J., 2014). Одним из перспективных направлений лекарственной терапии НЭО ПЖ является использование препаратов аналогов соматостатина

(Karampelas I. et al., 2014; Toumpanakis C. et al., 2013). При этом эффективность такого лечения зависит от экспрессии рецепторов к соматостатину (РС) на опухолевых клетках. Имеющиеся сообщения об экспрессии РС в НЭО ПЖ немногочисленны и противоречивы (De Herder W. Et al., 2011; Diakatou E. et al., 2011). Изучение этого вопроса, особенно с акцентом на связь экспрессии РС с потенциалом злокачественности НЭО ПЖ, имеет важное клиническое значение.

Таким образом, разработка достоверных критериев потенциала злокачественности и факторов прогноза НЭО ПЖ, основанных на изучении результатов хирургического лечения с учетом морфологических характеристик опухоли, а также обоснование применения аналогов соматостатина для повышения эффективности лечения НЭО ПЖ являются актуальными задачами.

Цель исследования:

Улучшение результатов лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы на основе разработки клинико-морфологических критериев оценки потенциала злокачественности и факторов прогноза.

Задачи исследования:

1. Изучить соответствие клинических проявлений нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы их гормональному статусу, определяемому при иммуногистохимическом исследовании.
2. Провести анализ отдаленных результатов хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.
3. Выявить иммунофенотипические особенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы с учетом их злокачественного потенциала.
4. Изучить экспрессию соматостатиновых рецепторов в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

5. Разработать клинико-морфологические критерии потенциала злокачественности и факторы прогноза результатов лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Научная новизна

Установлена связь отдаленных результатов хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы с иммуногистохимическими характеристиками опухолей: пролиферативной и функциональной активностью, инвазивным и метастатическим потенциалом.

Впервые проведено изучение экспрессии маркера протоковой дифференцировки – цитокератина-19 и особенностей экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типов в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, определено клиническое и прогностическое значение этих характеристик.

Предложены клинико-морфологические и иммуногистохимические критерии оценки степени злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и факторы лечебного прогноза.

Научно-практическая значимость исследования

Проведенные исследования позволили предложить клинико-морфологические критерии оценки степени злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, которые необходимо учитывать при планировании лечебной тактики и ведении больных после хирургического лечения с целью раннего выявления возможного рецидива заболевания. Результаты исследования могут служить теоретическим обоснованием для оптимизации лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы аналогами соматостатина на основании индивидуального профиля экспрессии соматостатиновых рецепторов.

Апробация диссертации

Апробация диссертации проведена на совместной конференции сотрудников отделения хирургической эндокринологии, отделения абдоминальной хирургии, хирургического торакального отделения, патоморфологического отделения, отделения лучевой диагностики, биохимической лаборатории, кафедр хирургии, терапевтической и хирургической эндокринологии, онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М. Ф. Владимирского 7 ноября 2014 года.

Материалы работы представлены на 54 научно-практической конференции с международным участием «Украинская школа эндокринологии» (Харьков, 2010), областной научно-практической конференции «Пироговские чтения» (Коломна, 2010), международном форуме «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарная проблема» (Санкт-Петербург, 2011), 9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease (Copenhagen, 2012).

Публикации

Результаты диссертации опубликованы в 17 научных работах, в том числе, в 4 журналах, которые входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты собственных исследований», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Общий объем диссертации – 117 страниц машинописного текста. Список литературы включает 25 отечественных и 106 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 25 рисунками и 31 таблицей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу исследования положены данные о 65 больных с НЭО ПЖ, которые находились на обследовании и лечении в клинике хирургической эндокринологии (53 больных) (руководитель – д.м.н. Т. А. Бритвин) и в клинике абдоминальной хирургии (12 больных) (руководитель – д.м.н., профессор А. И. Лобаков) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Среди них 54 (83,1%) женщин и 11 (16,9%) мужчин, в возрасте от 17 до 76 лет.

У 55 (84,6%) выявлены гормонально-активные, у 10 (15,4%) – нефункционирующие опухоли. Большинство функционирующих НЭО ПЖ были инсулиномами – 50. Наблюдения гастриномы (3), соматостатиномы (1) и АКТГ-эктопированного синдрома (1) были единичными.

Во всех случаях проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли и/или ее метастазов. В соответствии с классификацией НЭО ПЖ (ВОЗ, 2010 г.), опухоли ранжированы по следующим категориям:

- высокодифференцированные опухоли G1 – 29 (44,6%);
- высокодифференцированные опухоли G2 – 31 (47,7%);
- низкодифференцированные карциномы G3 – 5 (7,7%).

Распределение НЭО ПЖ с учетом стадии согласно классификации, предложенной ENETS, представлено в табл. 1. У 13 (20%) пациентов на момент установления диагноза опухолевый процесс был распространенным, и соответствовал III и IV стадии заболевания.

Таблица 1.

Распределение опухолей в зависимости от стадии

| Стадия | Гормональная активность | | | |
|--------|-------------------------|------|--------------------------|------|
| | Функционирующие НЭО ПЖ | | Нефункционирующие НЭО ПЖ | |
| | Абс. | % | Абс. | % |
| I | 41 | 74,5 | 3 | 30,0 |
| IIA | 4 | 7,3 | 2 | 20,0 |
| IIB | - | - | 2 | 20,0 |
| IIIA | - | - | - | - |
| IIIB | 2 | 3,6 | 1 | 10,0 |
| IV | 8 | 14,5 | 2 | 20,0 |

Определение уровня хромогранина А, серотонина, гастрина в крови и 5-ГИУК в моче выполнено в лаборатории клинической биохимии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (руководитель: чл.-корр. РАН, профессор Н. Е. Кушлинский).

УЗИ, РКТ, МРТ, гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены специалистами рентгенологического (руководитель: д.м.н., проф. М. В. Вишнякова) и патологоанатомического (руководитель: д.м.н., проф. И. А. Казанцева) отделений ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Эндосонография ПЖ проводилась в эндоскопическом отделении лечебно-реабилитационного центра Росздрава.

Экспрессия в клетках цитоплазматических маркеров (гормоны, нейроэндокринные маркеры, цитокератины и другие) оценивалась полуколичественным методом: (0) – отсутствие экспрессии; + (1+) – слабая; ++ (2+) – умеренно выраженная; +++ (3+) – интенсивная.

Экспрессию рецепторов к соматостатину 1 типа определяли с помощью поликлональных антител фирмы Abbotc, (США); 2 типа – кроличьими моноклональными антителами ID-EPR 33440 (Эпитомикс, США); 3 типа – поликлональными антителами Thermoscientific, (США); и 5 типа – кроличьими моноклональными антителами ID-UMB4 (Эпитомикс, США). Анализ экспрессии РС проводили по методике M. Volante et al. Положительной (++ и +++) реакцией считали преимущественно мембранную и мембранно-цитоплазматическую экспрессию РС в 50-100% опухолевых клеток. Слабоположительная (+) или очаговая реакция расценивалась как негативная.

Статистическая обработка материала проводилась в соответствии с принятыми стандартами (Юнкеров В.И., Новгородцева Т.П.) при помощи компьютерных программ Excel, SAS (версия 11.0, США), на основе созданной базы данных Paradox. Анализ кривых выживаемости проводили методом Kaplan-Meier, сравнение кривых выживаемости проводили методом log-rank.

Отдаленные результаты лечения оценивались по следующим критериям:

- общая выживаемость (OS) – рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного.

- безрецидивная выживаемость (DFS) рассчитывалась от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или последней явки больного.

Для малых выборок и для типа распределения, отличающегося от нормального, достоверность различия средних оценивалась с помощью непараметрических критериев – медианного, Mann-Whitney Utest. Сравнение больных, характеристик опухолей и распространенности заболевания и достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывался точный критерий Фишера. Мету линейной связи оценивали с помощью критерия корреляции Пирсона, коэффициента корреляции рангов Spearman. Статистическая независимость между прогностическими признаками оценивалась с помощью модели пропорциональных рисков Кокса (многофакторный анализ). Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая и лабораторная диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Группу больных с инсулиномой составили 39 женщин (78,0%) и 11 мужчин (22,0%) в возрасте от 17 до 76 лет (средний возраст – $50,2 \pm 1,7$ лет).

Анализ жалоб и клинических симптомов у пациентов с инсулиномой показал, что болезнь всегда манифестировала гипогликемическим синдромом.

Частота приступов, проявлявшихся спутанностью или потерей сознания, колебалась от 3 раз в день до 1 раза в 2 месяца.

Из 50 пациентов с инсулиномой у 36 (72,0%) было ожирение 1-3 степени, причем у 18 (36,0%) ожирение достигало 3 степени (индекс массы тела более 40 кг/м^2).

Средняя продолжительность пробы с голоданием составила $20,8 \pm 2,7$ часов (максимальная – 72 часа, минимальная – 4 часа). У всех пациентов с

органическим гиперинсулинизмом зафиксировано снижение гликемии натощак. Уровни глюкозы и гормонов сыворотки крови на высоте пробы с голоданием у пациентов с инсулиномой приведены в табл. 2.

Таблица 2.

**Уровень глюкозы, ИРИ, С-пептида, кортизола плазмы крови
у пациентов с инсулиномой**

| Показатель | Референсный интервал | Инсулинома | |
|-------------------|----------------------|-------------------|------------------|
| | | Пределы колебаний | Среднее значение |
| Глюкоза, ммоль/л | 3,3-5,9 | 0,5-2,1 | 1,37±0,08 |
| С-пептид, нг/мл | 0,48-3,3 | 0,8-14,7 | 4,4±0,7 |
| ИРИ, мкЕд/мл | 20-160 | 18,0-1280,0 | 277,9±49,3 |
| Кортизол, нмоль/л | 190-650 | 165,0-1457,0 | 632,6±47,7 |

Гастрин-продуцирующая НЭО ПЖ, по данным ИГХ, верифицирована у 6 пациентов, но только у троих из них были жалобы и симптомы, характерные для гастриномы. В одном наблюдении отмечалась классическая клиника синдрома Золлингера-Эллисона – тяжелое, не поддающееся медикаментозному лечению течение язвенной болезни с неоднократными желудочными кровотечениями. В другом наблюдении ведущим клиническим проявлением гипергастринемии была диарея водянистого характера до 3-5 раз в сутки. В третьем наблюдении гастринома манифестировала метастазами в надключичные лимфоузлы справа, при обследовании у пациентки диагностирована язвенная болезнь желудка легкого течения.

В одном случае АКТГ-продуцирующей НЭО ПЖ наблюдалась развернутая клиническая картина адреногиперкортицизма.

В случае соматостатиномы опухоль манифестировала клинической картиной механической желтухи (желтушность, зуд кожных покровов, иктеричность склер, ахиличный стул).

Группу пациентов с нефункционирующими НЭО ПЖ составили 9 женщин и один мужчина, в возрасте от 39 до 76 лет.

Наиболее частыми жалобами пациентов с нефункционирующими НЭО ПЖ были: боль в верхних отдела живота – 50,0%, слабость – 30,0%, тошнота – 30,0%. В двух случаях отмечено снижение массы тела и повышение температуры тела до 39 °С. В одном случае опухоль ПЖ манифестировала клинической картиной механической желтухи (желтушность и зуд кожных покровов). В трех наблюдениях опухоль ПЖ выявлена случайно при обследовании по поводу других заболеваний (артериальная гипертензия, узловой зоб, синдром опущения промежности). Еще в одном случае нефункционирующая НЭО ПЖ обнаружена на аутопсии у пациентки, умершей от сердечной недостаточности.

Уровень хромогранина А определен до операции у 9 больных (все с инсулиномой), его повышение в 2-11 раз по сравнению с верхней границей референсных значений отмечено только у 3. У всех пациентов с повышенным содержанием хромогранина А верифицированы высококодифференцированные инсулин-продуцирующие НЭО G1.

У 15 пациентов уровень хромогранина А определен после хирургического лечения в сроки от 2 до 10 лет. Уровень варьировал от 3,0 до 95,5 Ед/л (в среднем $16,43 \pm 1,50$). У 13 больных после удаления инсулиномы зафиксирован нормальный уровень хромогранина А, в том числе и у тех, у кого он был повышен до операции. У одной пациентки с низкодифференцированной соматостатин-продуцирующей НЭО ПЖ G3 после комплексного лечения (ПДР + 6 курсов полихимиотерапии) уровень хромогранина А в плазме крови также вернулся к норме, составив 8,6 Ед/л. Еще у одной пациентки с высококодифференцированной инсулин-продуцирующей НЭО ПЖ (G1, T1N0M0) через 3 месяца после хирургического лечения отмечено только снижение, а не нормализация уровня хромогранина А с 208,8 до 95 Ед/л (норма – 2-18 Ед/л). У больной с гастриномой ПЖ, у которой после проведенного хирургического лечения наступила опухолевая прогрессия с развитием множественных

метастазов в печени, зафиксировано повышение уровня гастрина (до 195,8 пг/мл, норма менее 100 пг/мл) и хромогранина А (до 25 Ед/л, при норме 2-18 Ед/л).

Уровень 5-ГИУК в суточной моче до хирургического лечения определен у 4 пациентов с инсулиномой и у одной пациентки с гастрин-продуцирующей НЭО ПЖ. У всех больных экскреция 5-ГИУК не превышала нормы. После операции содержание 5-ГИУК в суточной моче определили у 10 пациентов в сроки от 3 до 10 лет. В 9 наблюдениях (все инсулин-продуцирующие НЭО ПЖ) уровень 5-ГИУК был в пределах референсных значений. У пациентки после комплексного лечения низкодифференцированной соматостатин-продуцирующей НЭО ПЖ G3 (ПДР + 6 курсов полихимиотерапии) отмечен повышенный уровень экскреции 5-ГИУК до 109 мкмоль/с (норма – до 53 мкмоль/с).

Топическая диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Первичным методом топической диагностики в большинстве наблюдений было транскутанное УЗИ органов брюшной полости. Из 56 пациентов, которым выполнено УЗИ, опухоль ПЖ обнаружена у 32 (57,1%). В 43,8% этих случаев опухоль располагалась в головке, в 37,2% – в теле, в 18,8% – в хвосте ПЖ. Размер опухолей варьировал от 1,5 см до 8,0 см. У 5 пациентов по данным УЗИ брюшной полости диагностированы метастазы в печени. Причинами ложноотрицательных результатов были: размер опухоли менее 2,5 см, локализация опухоли в хвосте ПЖ, избыточное развитие у пациентов жировой клетчатки. Так, индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с недиагностированными НЭО ПЖ в среднем составил $32,1 \pm 1,7$. В то время как средний показатель ИМТ у пациентов с выявленными при УЗИ НЭО ПЖ был $27,6 \pm 1,3$ (18-37). Чувствительность транскутанного УЗИ составила 57,1%.

Эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) проведено 13 больным, опухоль ПЖ обнаружена в 12 случаях. Диаметр выявленных образований варьировал от 0,8

см до 2,5 см. В 2-х наблюдениях при ЭУЗИ удалось диагностировать новообразования ПЖ, которые не были выявлены при транскутанном УЗИ, КТ с внутривенным контрастным усилением и МРТ. Чувствительность метода составила 92,3%.

РКТ органов брюшной полости проведена 48 больным, опухоль ПЖ выявлена у 37. Размеры опухолей варьировали от 1,5 см до 7,0 см. В 47,6% случаев опухоль локализовалась в хвосте, в 32,3% – в теле, в 20,1% – в головке ПЖ. Информативность РКТ больше зависела от размера опухоли и в меньшей степени от ее локализации в железе. Не выявленные при РКТ НЭО ПЖ с одинаковой частотой локализовались в головке, теле и хвосте, размер их не превышал 2,2 см. Помимо первичной опухоли в ПЖ у 5 пациентов выявлены метастазы в печень (также диагностированные при УЗИ), у 3 – метастазы в регионарные лимфоузлы. Чувствительность РКТ составила 75,2%.

МРТ выполнена 14 пациентам, у 11 обнаружена опухоль ПЖ. Выявленные новообразования имели размер от 1,5 до 5,0 см, в то время как недиагностированные НЭО ПЖ были менее 1,5 см. С одинаковой частотой (45,5%) диагностированная опухоль локализовалась в головке и теле, в 9,0% наблюдений – в хвосте ПЖ. Из трех недиагностированных НЭО ПЖ две опухоли располагались в головке, а одна – в теле. Наибольшее значение для диагностики НЭО ПЖ при МРТ имел размер опухоли. Чувствительность МРТ при топической диагностике НЭО ПЖ достигает 78,6%.

Ангиография ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии проведена 14 пациентам, опухоль ПЖ обнаружена в 9 случаях (64,2%).

Две НЭО ПЖ обнаружены при фиброгастродуоденоскопии, при этом в одном наблюдении новообразование трактовалось как опухоль фатерова сосочка.

Хирургическое лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы

Хирургическое вмешательство проведено 63 больным. Из них у 59 хирургическое лечение было радикальным.

У 39 (61,9%) пациентов произведена энуклеация НЭО ПЖ, у 16 (25,4%) – дистальная резекция ПЖ, у 4 (6,3%) больных выполнена панкреатодуоденальная резекция (ПДР). В одном наблюдении нефункционирующей НЭО ПЖ выполнена диагностическая лапаротомия, так как при ревизии выявлено тотальное поражение ПЖ опухолью, прорастание стенки желудка, множественные метастазы в печени. Одной больной, у которой ранее была удалена инсулин-продуцирующая НЭО ПЖ, выполнили экстирпацию двух метастазов из печени, которые были причиной рецидива гиперинсулинизма и гипогликемического синдрома. В двух наблюдениях объем хирургического вмешательства ограничился биопсией. В одном случае произведена биопсия подмышечного лимфоузла, при ИГХ-исследовании биоптата верифицирована гастрин-продуцирующая НЭО ПЖ G3. В другом наблюдении нефункционирующая НЭО ПЖ G2 была верифицирована при ИГХ-исследовании биоптата из фатерова сосочка.

При поверхностной локализации опухоли в головке или теле ПЖ предпочтение отдавалось энуклеации. Расположение опухоли в толще железы, в непосредственной близости от главного панкреатического протока и/или сосудов селезенки, а также расположение опухоли в хвосте ПЖ, являлось показанием к выполнению дистальной резекции ПЖ. При подозрении на высокий злокачественный потенциал НЭО ПЖ, расположенной в головке, а также при распространении опухолевого процесса на прилежащие органы выполнялась ПДР в сочетании с лимфодиссекцией.

Комбинированные операции выполнены 7 (11,1%) пациентам. Во всех случаях произведена спленэктомия: в двух – в связи с инвазией опухоли ПЖ в селезеночную вену, в пяти – в связи с травматизацией сосудов селезенки при удалении опухоли, которая тесно прилежала к сосудам.

Симультантные операции выполнены 5 (7,9%) пациентам: в 4 наблюдениях – холецистэктомия по поводу хронического калькулезного холецистита, в одном – гистерэктомия по поводу фибромиомы. Трем больным с НЭО ПЖ потребовались повторные хирургические вмешательства в связи с тем, что опухоль не была найдена в ходе интраоперационной ревизии.

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 26 (41,3%) пациентов. Наиболее частым осложнением был острый панкреатит – 12 случаев (46,2%). Деструктивный панкреатит с формированием наружного панкреатического свища развился у 4 (15,4%) больных, с формированием оментобурсита – у 3 (11,5%), с развитием перитонита – у 2 больных (7,7%). В 2 случаях (7,7%) произошло нагноение послеоперационной раны. ДВС-синдром вследствие массивного кровотечения из селезеночной артерии развился у одного больного (3,9%). Еще у одного пациента (3,9%) в послеоперационном периоде возникли стрессовые язвы желудка и тонкой кишки, осложнившиеся желудочно-кишечным кровотечением. Правосторонний реактивный гидроторакс развился в одном наблюдении (3,9%).

Наименьшее число послеоперационных осложнений наблюдалось после энуклеации опухоли ПЖ (табл. 3). При расположении опухоли в головке ПЖ осложнения развились в 8 (30,8%) случаях, в теле – в 8 (30,8%), при локализации опухоли в хвосте – в 10 (38,5%).

Таблица 3.

Частота послеоперационных осложнений в зависимости объема операции

| Объем операции | Число операций | | Число осложнений | |
|-------------------------------------|----------------|------|------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Энуклеация опухоли головки ПЖ | 19 | 31,7 | 4 | 21,1 |
| Энуклеация опухоли тела и хвоста ПЖ | 20 | 33,3 | 6 | 30,0 |
| Дистальная резекция ПЖ | 16 | 26,7 | 11 | 68,8 |
| ПДР | 4 | 6,7 | 4 | 100 |
| Удаление метастазов печени | 1 | 1,7 | 1 | 100 |

К факторам, приводящим к увеличению частоты послеоперационных осложнений, относятся: отсутствие точной топической диагностики опухоли, расположение НЭО ПЖ в непосредственной близости к главному панкреатическому протоку, избыточная масса тела пациента. При точно установленной локализации НЭО ПЖ послеоперационные осложнения наблюдались в 23,2%. В тех случаях, когда выявить опухоль или определить ее топографо-анатомическое взаимоотношение с главным панкреатическим протоком и магистральными сосудами не удалось, частота послеоперационных осложнений составила 44,6%. В случаях развития деструктивного панкреатита с формированием свища после энуклеации НЭО расстояние от края опухоли до Вирсунгова протока по данным ЭУЗИ не превышало 0,4 см. В то время как расстояние между опухолью и главным панкреатическим протоком у пациентов, у которых после ее энуклеации не отмечалось осложнений, было более 0,7 см. ИМТ пациентов, у которых в послеоперационном периоде развились осложнения, в среднем составил $35,1 \pm 2,9$. Среди пациентов, у которых не было отмечено осложнений в послеоперационном периоде, ИМТ в среднем составил $27,1 \pm 1,7$.

В связи с послеоперационными осложнениями 6 пациентам (9,5%) проведена релапаротомия. Минимально инвазивные процедуры под контролем методов лучевой диагностики выполнены в послеоперационном периоде двум (3,2%) пациентам.

В ближайшем послеоперационном периоде умерли 5 пациентов, послеоперационная летальность составила 7,9%. Причиной смерти в 3 случаях стало развитие полиорганной недостаточности на фоне интоксикации от перитонита, в одном случае – ДВС-синдром в результате большой кровопотери, ещё в одном случае – острая сердечно-сосудистая недостаточность вследствие острого инфаркта миокарда.

Результаты хирургического лечения НЭО ПЖ в сроки от 3 до 206 месяцев прослежены у 44 больных, из них 38 живы, без признаков рецидива опухоли и метастазов. 11 пациентов выбыли из под нашего наблюдения, 2 – умерли от

неизвестных причин или причин, не связанных с НЭО ПЖ. Рецидив опухоли или метастазы НЭО ПЖ в печень отмечены у 6 больных в сроки от 6 месяцев до 20 лет после радикального хирургического лечения.

Морфологические и иммуногистохимические характеристики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

При микроскопическом исследовании выявлено несколько вариантов гистологического строения НЭО ПЖ. Преобладали опухоли с трабекулярным типом строения, представленным двумя основными типами: первый – с небольшим количеством клеточных трабекул, замурованных в обильно гиалинизированной или плотной фиброзной строме; второй – с минимальным стромальным компонентом и преобладанием опухолевых клеток. Первый вариант трабекулярного строения чаще встречался в нефункционирующих НЭО ПЖ и некоторых инсулиномах с высоким потенциалом злокачественности. Опухоли солидного и ациноподобного (дольчатого) строения встречались реже.

ИГХ-верификация нейроэндокринной природы опухоли основывалась на фиксации универсальных маркеров нейроэндокринной дифференцировки: хромогранина А и синаптофизина. Гормональную активность НЭО ПЖ устанавливали по ИГХ-реакции с антителами (АТ) к соответствующим гормонам: инсулину, глюкагону, гастрину, соматостатину, АКТГ, РР, кальцитонину. При ИГХ-исследовании клетки 4 из 10 НЭО ПЖ без клинических проявлений гормональной активности продуцировали гормоны: трех к гастрину, одной – к АКТГ (табл. 4). У 4 пациентов, у которых имелась клиническая картина гипергликемического синдрома, по данным ИГХ наряду с инсулином клетки опухоли также продуцировали соматостатин и глюкагон.

Во всех НЭО ПЖ с мультигормональной активностью индекс пролиферации Ki-67 колебался от 3,0% до 5,7%.

**Клинические проявления и гормональная активность НЭО ПЖ
по данным ИГХ**

| Гормоны | Число НЭО ПЖ, продуцирующие гормоны | | Число пациентов с характерным гормональным синдромом | | Число пациентов без характерного гормонального синдрома | |
|----------------|-------------------------------------|------|--|------|---|-----|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Инсулин | 50 | 76,9 | 50 | 76,9 | - | - |
| Гастрин | 6 | 9,2 | 3 | 4,6 | 3 | 4,6 |
| АКТГ | 2 | 3,1 | 1 | 1,5 | 1 | 1,5 |
| Соматостатин | 1 | 1,5 | 1 | 1,5 | - | - |
| Нет экспрессии | 6 | 9,2 | - | - | 6 | 9,2 |

**Оценка злокачественного потенциала нейроэндокринных опухолей
поджелудочной железы**

Достоверным критерием злокачественности НЭО ПЖ является наличие метастазов. На момент установления диагноза у 13 (20,0%) пациентов с НЭО ПЖ были выявлены метастазы. В большинстве случаев (69,2%) опухоль метастазировала в печень, в 53,8% имелись метастазы в регионарные лимфоузлы, в 15,4% в отдаленные лимфоузлы. В группе НЭО G1 метастазы выявлены в одном наблюдении (3,6%), в группе G2 – в 7 (22,6%), в группе G3 во всех случаях имелись метастазы в печень или лимфоузлы.

Важным критерием оценки злокачественного потенциала НЭО является ее размер. Корреляционный анализ индексов пролиферации Ki-67 и размеров НЭО ПЖ выявил достоверно значимую положительную взаимосвязь ($p=0,04$, $r=0,7$) между этими характеристиками: чем больше размер НЭО ПЖ, тем выше ее злокачественный потенциал (табл. 5).

Высокодифференцированные НЭО ПЖ в большинстве случаев (88,9%) продуцировали островковые гормоны (инсулин), в низкодифференцированных НЭО часто отмечалась эктопическая для ПЖ секреция гормонов, таких как гастрин, АКТГ, кальцитонин (рис. 1).

Таблица 5.

Соотношение размера опухоли и степени злокачественности НЭО ПЖ

| Степень злокачественности | Размер опухоли (см) | | |
|---------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | Среднее значение | Минимальный размер | Максимальный размер |
| G1 (n=29) | 1,7±0,2 | 0,6 | 2,0 |
| G2 (n=31) | 2,8±0,5 | 0,9 | 8,0 |
| G3 (n=5) | 6,0±0,2 | 4,0 | 10,0 |

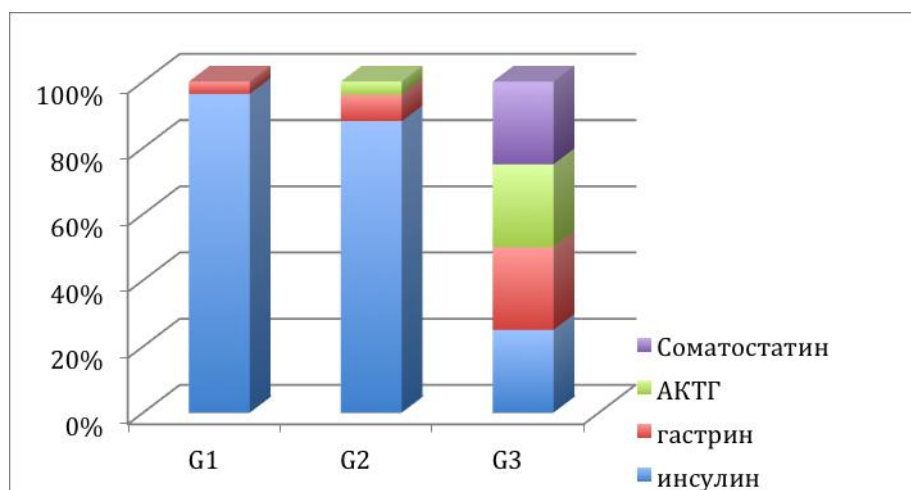


Рис. 1. Гормональная активность и злокачественный потенциал НЭО ПЖ

Согласно современной классификации (ВОЗ, 2010 г.), к группе НЭО ПЖ G2 относятся опухоли с широким диапазоном показателей индекса пролиферации Ki-67 от 3 до 20%. Чтобы уточнить прогностическое значение этого индекса в такой слишком обширной, с точки зрения злокачественного потенциала, группе, мы провели анализ общей и безрецидивной выживаемости, разделив наблюдения на три подгруппы по величине индекса пролиферации Ki67 – 5%, 10%, 15%. Анализ данных показал, что важным «пороговым» значением для показателей общей и безрецидивной выживаемости является значение индекса пролиферации равное 5%. Достоверно ($p=0,01$) наиболее благоприятный прогноз наблюдается в группе больных с НЭО ПЖ G2 с показателями индекса пролиферации Ki-67 в пределах 3-4,9% при сравнении с группой больных НЭО ПЖ G2 с показателями индекса пролиферации Ki-67 5-20%.

Экспрессия цитокератина-19

С целью поиска новых критериев потенциала злокачественности НЭО ПЖ мы изучили в клетках НЭО ПЖ экспрессию маркера протоковой дифференцировки цитокератина-19. В 12 из 21 исследованных на этот предмет НЭО ПЖ (57%) отмечена экспрессия цитокератина-19. Цитокератин-19 экспрессировали 22,2% высокодифференцированных НЭО ПЖ G1, 78% опухолей в группе высокодифференцированных G2, и все низкодифференцированные НЭО G3.

Среди цитокератин-19-негативных НЭО ПЖ средний размер опухоли равен или меньше 2 см, в среднем $1,8 \pm 0,1$ см. Размер НЭО ПЖ с экспрессией цитокератина-19 в среднем составил $2,9 \pm 0,4$ см.

Практически все цитокератин-19-негативных НЭО ПЖ секретировали инсулин, только в одном случае наблюдалась коэкспрессия инсулина и соматостатина. Среди цитокератин-19-позитивных НЭО ПЖ 58% опухолей секретировали инсулин, 25% – гастрин, 11% – обладали мультигормональной активностью и секретировали инсулин, соматостатин и глюкагон, в 16,7% опухолей секретлируемый гормон установить не удалось.

Среди пациентов с цитокератин-19-позитивными НЭО ПЖ метастазы в лимфоузлы и печень обнаружены у 41,7%, а у больных с цитокератин-19-негативными опухолями метастазы в печень были у 11%.

Экспрессия рецепторов к соматостатину клетками нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Материалом для исследования экспрессии рецепторов к соматостатину послужили образцы ткани НЭО ПЖ, удаленные при операции, опухолевых метастазов или биопсий, полученные у 56 пациентов. Экспрессию рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типа определили в 48 функционирующих (45 инсулином, 3 гастриномы) и 8 нефункционирующих НЭО ПЖ. Из них 36 НЭО ПЖ в соответствии с классификацией ВОЗ (2010 г.) были отнесены к высокодифференцированным НЭО ПЖ G1, 20 – к высокодифференцированным

НЭО ПЖ G2. Низкодифференцированных НЭК G3 в этой части исследования не было.

В функционирующих НЭО ПЖ преобладала экспрессия РС-3, а нефункционирующие опухоли больше экспрессировали РС-2 (табл. 6).

Таблица 6.

Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типа в НЭО ПЖ

| Тип РС | РС 1 (%) | РС 2 (%) | РС 3 (%) | РС 5 (%) |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Функционирующие НЭО ПЖ | 17,9 | 41,9 | 48,0 | 15,4 |
| Нефункционирующие НЭО ПЖ | 21,4 | 63,2 | 25,0 | 11,0 |

Экспрессия РС клетками НЭО ПЖ менялась также в зависимости от их злокачественного потенциала (табл. 7).

Таблица 7.

Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типа в НЭО ПЖ в зависимости от злокачественного потенциала и наличия метастазов

| Тип РС | РС 1 (%) | РС 2 (%) | РС 3 (%) | РС 5 (%) |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| НЭО ПЖ G1 с mts | 10,0 | 70,0 | 66,7 | 11,0 |
| НЭО ПЖ G1 без mts | 19,4 | 37,1 | 47,6 | 10,0 |
| НЭО ПЖ G2 с mts | 16,7 | 66,7 | 33,0 | 11,0 |
| НЭО ПЖ G2 без mts | 25,0 | 60,0 | 20,0 | 10,0 |

Высокодифференцированные инсулин-продуцирующие НЭО ПЖ G1 экспрессировали РС 1, 2, 3 и 5 типов с частотой 17,9%, 41,9%, 48,0% и 15,4%. Степень злокачественности инсулином коррелировала с экспрессией РС-2, которая в инсулиномах с метастазами была в 1,64 раза выше, чем в опухолях без метастазов (табл. 8).

Таблица 8.

**Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типа
в инсулиномах с метастазами и без метастазов**

| Тип РС | РС 1 (%) | РС 2 (%) | РС 3 (%) | РС 5 (%) |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Инсулиномы с mts | 12,5 | 62,5 | 50,0 | 12,5 |
| Инсулиномы без mts | 19,4 | 38,2 | 47,6 | 16,1 |

**Отдаленные результаты хирургического лечения
больных с НЭО ПЖ**

Показатели общей и безрецидивной выживаемости в общей группе больных с НЭО ПЖ представлены в табл. 9.

Таблица 9.

Общая и безрецидивная выживаемость больных НЭО ПЖ

| | Выживаемость (%) | | |
|---------------|-------------------------|---------------|--------------|
| | 1 год | 3 года | 5 лет |
| Общая | 82,9±5,5 | 80,5±5,6 | 75,3±6,5 |
| Безрецидивная | 78,2±6,1 | 73,3±6,6 | 73,3±6,6 |

Продолжительность жизни больных с НЭО достоверно коррелирует с потенциалом злокачественности опухоли (рис. 6). Показатель 5-летней выживаемости у больных с НЭО ПЖ высокого потенциала злокачественности G3 достоверно ниже, чем у больных с опухолями, имеющими низкий G1 ($p=0,03$) и промежуточный G2 ($p=0,05$) потенциал злокачественности (рис. 2).

Показатели безрецидивной выживаемости в группе больных с НЭО ПЖ G1 достоверно ($p=0,03$) выше, чем у больных с НЭО ПЖ G3 (рис. 3).

Экспрессия клетками НЭО ПЖ цитокератина-19 негативно ($p<0,05$) влияет на общую и безрецидивную выживаемость (табл. 10 и 11).

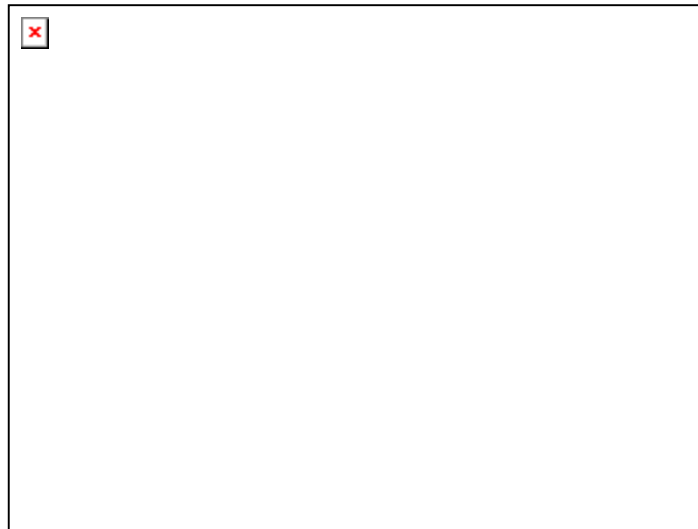


Рис. 2. Общая выживаемость больных с НЭО ПЖ в зависимости от потенциала злокачественности

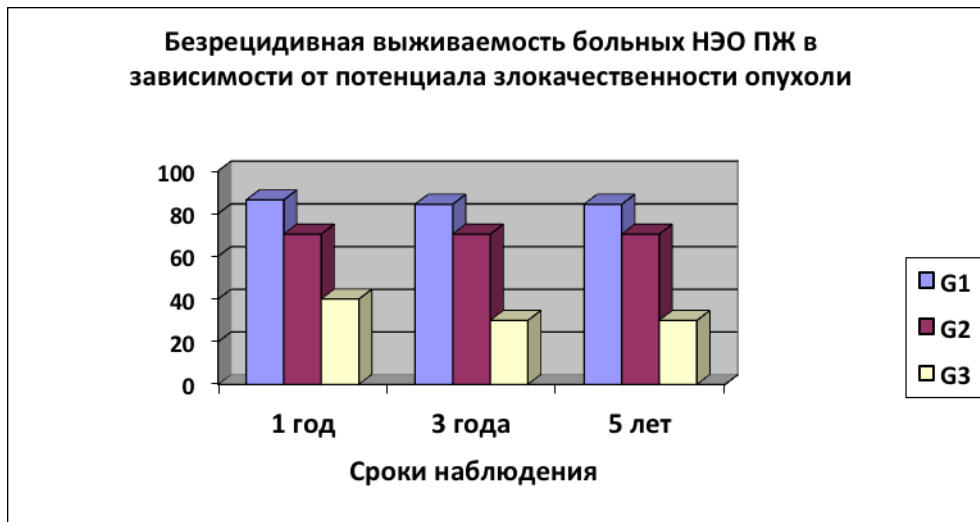


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных с НЭО ПЖ в зависимости от потенциала злокачественности

Таблица 10.

Показатели общей выживаемости больных НЭО ПЖ в зависимости от экспрессии цитокератина-19 клетками опухоли

| Экспрессия цитокератина-19 | 1 год | 3 года | 5 лет | Медиана |
|----------------------------|----------|-----------|-----------|---------|
| Положительная | 58,6±8,7 | 33,8±8,3 | 24,9±10,8 | |
| Отрицательная | 83,3±9,2 | 64,5±11,3 | 50,5±8,3 | |

Таблица 11.

Показатели безрецидивной выживаемости больных НЭО ПЖ в зависимости от экспрессии цитокератина-19 клетками опухоли

| Экспрессия цитокератина-19 | 1 год | 3 года | 5 лет | Медиана |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Положительная | 53,8±9,7 | 29,8±8,3 | 21,5±10,4 | |
| Отрицательная | 83,3±10,5 | 62,5±11,3 | 49,5±8,3 | |

Наиболее благоприятный прогноз ($p=0,01$) у пациентов с НЭО ПЖ G2 с индексом пролиферации в пределах 3-4,9% (табл. 12 и 13).

Таблица 12.

Общая выживаемость у больных с высокодифференцированной НЭО ПЖ G2 в зависимости от индекса пролиферации Ki-67 (%)

| Ki-67 (%) | 1 год | 3 года | 5 лет | Медиана |
|-------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| От 3 до 4,9 | 84,6±10,0 | 78,6±12,0 | 72,5±14,1 | |
| От 5 до 20 | 80,8±12,5 | 65,7±15,4 | 48,5±16,4 | 46,9 |

Таблица 13.

Безрецидивная выживаемость больных с высокодифференцированной НЭО G2 в зависимости от индекса пролиферации Ki-67 (%)

| Ki-67 (%) | 1 год | 3 года | 5 лет | Медиана |
|-------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| От 3 до 4,9 | 77,3±10,8 | 76,9±11,0 | 72,9±11,7 | |
| От 5 до 20 | 41,6±15,5 | 41,6±15,5 | 41,6±15,5 | 3,9 |

Показатель общей выживаемости прямо коррелирует с размером опухоли, и у пациентов с НЭО ПЖ меньше 2 см прогноз достоверно ($p=0,008$) более благоприятный (табл. 14).

Таблица 14.

Общая выживаемость в зависимости от размера опухоли (%)

| Размер опухоли | 1 год | 3 года | 5 лет | Медиана |
|----------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| До 2 см | 90,1±6,7 | 90,1±6,7 | 90,1±6,7 | |
| Более 2 см | 67,3±13,6 | 56,4±15,3 | 44,9±15,5 | 33,2 |

Таким образом, наиболее значимыми факторами, определяющими прогноз заболевания, являются: размер, потенциал злокачественности опухоли, возраст больного, наличие метастазов, а также экспрессия клетками НЭО ПЖ маркера протоковой дифференцировки – цитокератина-19. В группе высокодифференцированных НЭО ПЖ G2 важным «пороговым» значением, определяющим неблагоприятный прогноз, является показатель индекса пролиферации Ki-67 5%. Высокий потенциал злокачественности НЭО G3, размер опухоли более 2 см, экспрессия клетками опухоли цитокератина-19, наличие отдаленных метастазов, а также возраст старше 50 лет достоверно ухудшают прогноз заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Гиперэкспрессия гормона клетками нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, за исключением инсулин-продуцирующих, не всегда определяет их функциональную активность и соответствующую клиническую симптоматику.
2. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости после хирургического лечения больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы составили $75,3 \pm 6,5\%$ и $73,3 \pm 6,6\%$, соответственно.
3. Экспрессия цитокератина-19, ко-экспрессия опухолевыми клетками нескольких гормонов либо экспрессия ими эктопических гормонов характерна для нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы высокого потенциала злокачественности. При опухолях, степень злокачественности которых соответствует G2, индекс пролиферации Ki-67 более 5% свидетельствует о более высоком их злокачественном потенциале.
4. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы экспрессируют соматостатиновые рецепторы 1, 2, 3 и 5 типов. Наиболее высокий уровень экспрессии характерен для соматостатиновых рецепторов 2 типа, а

увеличение злокачественного потенциала нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы коррелирует с ростом их экспрессии.

5. Возраст больных старше 50 лет, размер опухоли более 2 см, наличие метастазов в печени, степень злокачественности, соответствующая G3, являются факторами неблагоприятного прогноза НЭО ПЖ. Экспрессия маркера протоковой дифференцировки – цитокератина-19 ассоциирована с высоким потенциалом злокачественности и может использоваться при оценке прогноза НЭО ПЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более достоверного определения потенциала злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в алгоритм патоморфологического исследования целесообразно включить иммуногистохимическое определение уровня экспрессии маркера протоковой дифференцировки – цитокератина-19.
2. В группе высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы G2 необходимо учитывать значение индекса пролиферации Ki-67 выше 5%, определяющего неблагоприятный прогноз в данной группе.
3. Для более достоверного определения потенциала злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы необходимо учитывать экспрессию клетками опухоли эктопических гормонов или ко-экспрессию ими нескольких гормонов, что соответствует более высокому потенциалу злокачественности опухоли.
4. В нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы с высоким потенциалом злокачественности необходимо исследовать экспрессию рецепторов к соматостатину, чтобы определить целесообразность применения аналогов соматостатина.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы (клиническое наблюдение) // *Анналы хирургии*. – 2010. – №2. – С. 73-75 (Гуревич Л. Е., Бессмертная В. С., Бритвин Т. А., Полякова Г. А., Пантелеева Е. И., Богатырев О. П., Самойлов М. А.).
2. Инсулинома // *Материалы 54 научно-практической конференции с международным участием «Украинская школа эндокринологии»* (Харьков, 2010). – С. 128-134 (Пантелеева Е. И.).
3. Five Cases of Ectopic ACTH Syndrome // *Endocrine Reviews* (suppl.1) – Vol. 31, N3. – S. 2407. Abstracts. 92nd Annual Meeting of the Endocrine Society (June 2010). (Komerdus I. V., Dreval A. V., Nechaeva O. A., Britvin T. A., Murzina A. V., Panteleeva E. I.).
4. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // «Пироговские чтения в Коломне». Сборник избранных лекций по актуальным вопросам хирургии. (Коломна, 2010). – Стр.64-77. (Бритвин Т. А., Пантелеева Е. И., Гуревич Л. Е.).
5. Морфологическая характеристика опухолей поджелудочной железы у людей молодого возраста и детей // *Современные аспекты хирургической эндокринологии*. (Челябинск, 2010). – С. 107-109. (Гуревич Л. Е., Казанцева И. А., Корсакова Н. А., Егоров А. В., Бритвин Т. А., Васильев И. А., Бобров М. А., Пантелеева Е. И.).
6. CK 19 expression in Pancreatic Neuroendocrine Tumors as Negative Prognostic Factor and a Risk for Metastases // 8th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease (March 2011, Portugal). Abstracts. – P. 22. (Gurevich L. E., Korsakova N. A., Kozantseva I. A., Bobrov M. A., Egorov A. V., Britvin T. A., Panteleeva E. I., Vasiliev I. A.).

7. Иммуногистохимическая характеристика и злокачественный потенциал нейроэндокринных опухолей различной локализации // «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарная проблема». Материалы международного научного форума (С.-Петербург, 28-29 мая, 2011). – С. 11-14. (Гуревич Л. Е., Казанцева И. А., Корсакова Н. А., Егоров А. В., Бритвин Т. А., Бобров М. А., Васильев И. А., Пантелеева Е. И., Воронкова И. А.).
8. Инсулинома поджелудочной железы: топическая диагностика, хирургическая и морфологическая верификация. // «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарная проблема». Материалы международного научного форума (С.-Петербург, 28-29 мая, 2011). – С.60-62. (Пантелеева Е. И., Бритвин Т. А., Гуревич Л. Е., Силина Т. А., Яурова Н. В., Вишнякова М. В., Корсакова Н. А., Калинин А. П.).
9. CK 19 expression in ACTH-Producing Extrapituitary Neuroendocrine Neoplasms is a Negative Prognostic Factor //9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease (7-9 March 2012, Copenhagen, Denmark). Abstracts. – P. 18. (Gurevich L., Voronkova I., Marova E., Korsakova N., Britvin T., Ustinova E., Dreval A., Mazurina V., Frolov A., Panteleeva E.).
10. Morphological Characteristics of Pancreatic Tumor in Children and Young Patients // 9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease (7-9 March 2012, Copenhagen, Denmark). Abstracts. – P. 19. (Gurevich L., Kozantseva I., Korsakova N., Egorov A., Britvin T., Panteleeva E., Vasiliev I., Averyanova Y., Melikian M., Kochatkov A.).
11. Hypoglycemic Syndrome in 30 Patients // 9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease (7-9 March 2012, Copenhagen, Denmark). Abstracts. – P. 121. (Comerdus I., Dreval A., Sablina M., Britvin T., Panteleeva E., Gurevich L.).

12. Задачи и возможности эндоскопического ультразвукового исследования в дооперационной топической диагностике инсулином поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №10. – С. 103-110 (Силина Т. Л., Сеницын В. Е., Мершина И. А., Кондрашин С. А., Егоров А. В., Гуревич Л. Е., Бритвин Т. А., Пантелеева Е. И., Кузнецов Н. С., Кривко А. А., Меликян М. А., Орлов С. Ю., Аверьянова Ю. В., Степанов А. Э., Соколов А. А.).
13. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Пособие для врачей. – М., 2012. – 23 с. (Бритвин Т. А., Гуревич Л. Е., Древаль А. В., Пантелеева Е. И., Вишнякова И. В., Силина Т. Л., Лобаков А. И., Троянский И. В.).
14. Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типов в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы // Практическая медицина. – 2012. – №9 – (65). – С. 117-120. (Гуревич Л. Е., Пантелеева Е. И., Корсакова Н. А., Казанцева И. А., Егоров А. В., Бритвин Т. А., Васильев И. А., Устинова Е. И.).
15. Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типов в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. // «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Материалы XX Российского симпозиума с международным участием (6-8 сентября 2012, Казань). – С. 97-100. (Гуревич Л. Е., Пантелеева Е. И., Корсакова Н. А., Казанцева И. А., Егоров А. В., Бритвин Т. А., Васильев И. А., Устинова Е. И.).
16. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors 1, 2, 3 and 5 types in functioning and non-functioning neuroendocrine tumors // 10th Annual ENETs Conference for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors disease. Abstracts (Barcelona, Spain). – 2013. – P. 17. (Gurevich L. E., Kazantseva I. A., Panteleeva E. I., Britvin T. A., Egorov A. V., Korsakova N. A., Vasiliev I. V.).
17. Лучевая топическая диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Сибирский

медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №3. – С. 107-110. (Кузавлёва Е. И., Бритвин Т. А., Гуревич Л. Е., Вишнякова М. В., Сирина Т. Л.)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------------|---|
| АКТГ | адренокортикотропный гормон |
| ИГХ | иммуногистохимическое исследование |
| ИМТ | индекс массы тела |
| МРТ | магнитно-резонансная томография |
| НЭК | нейроэндокринная карцинома |
| НЭО | нейроэндокринная опухоль |
| ПДР | панкреатодуоденальная резекция |
| ПЖ | поджелудочная железа |
| ПХТ | полихимиотерапия |
| РКТ | рентгеновская компьютерная томография |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ЭУЗИ | эндоскопическое ультразвуковое исследование |
| mts | метастаз |
| 5-ГИУК | 5-гидроксииндолуксусна |