

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М. Ф. ВЛАДИМИРСКОГО

На правах рукописи

КУЗАВЛЁВА

Елена Игоревна

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

14.01.17 – хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Тимур Альбертович Бритвин

Научный консультант:

доктор биологических наук, профессор

Лариса Евсеевна Гуревич

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	11
1.1. Эпидемиология.....	11
1.2. Клинические проявления.....	12
1.3. Классификация.....	22
1.4. Лабораторная диагностика.....	25
1.5. Морфологическая и гистохимическая диагностика.....	28
1.6. Топическая диагностика.....	30
1.7. Лечение.....	33
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	35
2.2. Методы исследования.....	39
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1. Результаты клинико-лабораторной диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.....	44
3.2. Результаты топической диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.....	55
3.3. Хирургическое лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.....	60
3.4. Морфологические и гистохимические характеристики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.....	72
3.5. Оценка злокачественного потенциала нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.....	77
3.6. Экспрессия рецепторов к соматостатину клетками нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.....	82

3.7. Отдаленные результаты наблюдения и хирургического лечения больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	адренкортикотропный гормон
ВИП	вазоактивный интестинальный пептид
ВНС	вегетативная нервная система
ГС	гипогликемический синдром
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИГХ	иммуногистохимическое исследование
ИМТ	индекс массы тела
ИОУЗИ	интраоперационное ультразвуковое исследование
ИРИ	иммунореактивный инсулин
МРТ	магнитно-резонансная томография
МЭН-I	синдром множественной эндокринной неоплазии I типа
НПВ	нижняя полая вена
НЭК	нейроэндокринная карцинома
НЭО	нейроэндокринная опухоль
ОГ	органический гиперинсулинизм
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ПГПТ	первичный гиперпаратиреоз
ПДР	панкреатодуоденальная резекция
ПЖ	поджелудочная железа
ПХТ	полихимиотерапия
РКТ	рентгеновская компьютерная томография
СЗЭ	синдром Золлингера-Эллисона
ССР	сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭУЗИ	эндоскопическое ультразвуковое исследование
ENETS	European Neuroendocrine Tumors Society
mts	метастаз

PP панкреатический полипептид

5-ГИУК 5-гидроксииндолуксусная кислота

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы исследования

Проблема нейроэндокринных опухолей (НЭО) стала углубленно изучаться только в последние годы. Одной из причин возрастающего интереса к НЭО является увеличение частоты их обнаружения, обусловленное внедрением в клиническую практику эффективных методов лабораторной, лучевой, эндоскопической диагностики и морфологической верификации. Так, по данным Carlin M. et al. (2010) и Öberg K. et al. (2012), за последние 30 лет частота выявления НЭО различных локализаций выросла на 500% [3, 99]. Заболеваемость НЭО сегодня составляет 5,25 случаев НЭО на 1 млн населения в год, а в ближайшие 2-3 года эпидемиологи прогнозируют увеличение этого показателя до 8 случаев и более [3, 82, 99].

Социальная значимость НЭО определяется не только увеличением частоты их выявления, но и рядом других причин. Во-первых, подавляющее большинство таких опухолей возникает у пациентов трудоспособного возраста. Во-вторых, у многих больных развиваются выраженные гормонально-метаболические нарушения, вызванные гиперсекрецией широкого спектра гормонов или других биологически активных аминов, приводящие к инвалидизации и смерти. Наконец, в результате проводимых исследований стал общепризнанным тот факт, что все НЭО обладают злокачественным потенциалом [75, 76, 99].

НЭО представляют обширную группу новообразований различной локализации, способных продуцировать гормоны или другие биологически активные амины. При этом НЭО чаще всего (61%) развиваются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [1, 3, 76]. И хотя в настоящее время недостаточно данных о локализации НЭО в конкретных органах ЖКТ, анализ наиболее репрезентативных исследований показывает, что не менее 40% из них составляют НЭО поджелудочной железы (НЭО ПЖ), которые выявляются с частотой 3-5 случаев на 1 млн населения в год [75, 82].

Тактику лечения и прогноз НЭО ПЖ в значительной степени определяет точная морфологическая верификация потенциала злокачественности опухоли. В настоящее время предложено отказаться от термина «доброкачественная нейроэндокринная опухоль» и считать НЭО без метастазов новообразованиями с неопределенным потенциалом злокачественности [3, 99, 102]. Обусловлено это тем, что хотя у большинства НЭО с неопределенным потенциалом злокачественности риск рецидива после их полного удаления низкий, некоторые из этих опухолей в отдаленные сроки после операции могут рецидивировать и метастазировать. К примеру, описаны метастазы в печень НЭО неопределенного потенциала злокачественности через 5-30 лет после хирургического лечения [35, 102]. Гуревич Л. Е. и соавт. (2014) показали, что среди пациентов, у которых НЭО ПЖ были расценены как доброкачественные, в 8% через 4-26 лет после операции выявлены отдаленные метастазы [9].

В настоящее время единственным радикальным методом лечения локализованных либо местно-распространенных НЭО ПЖ является хирургический. Тактика ведения таких больных после операции остается одним из актуальных аспектов клинической практики. При высоком потенциале злокачественности опухоли необходимо комбинированное лечение с применением химио- или биотерапии [99, 116, 121]. Наиболее перспективным направлением лекарственной терапии НЭО ПЖ является использование препаратов аналогов соматостатина [67, 119]. Однако эффективность такого лечения зависит от экспрессии рецепторов к соматостатину на опухолевых клетках. Имеющиеся сообщения об экспрессии рецепторов к соматостатину в НЭО ПЖ немногочисленны и противоречивы [45, 67, 69, 119]. Поэтому изучение этого вопроса, особенно с акцентом на связь экспрессии соматостатиновых рецепторов с потенциалом злокачественности НЭО ПЖ, имеет важное клиническое значение.

В последние годы число исследований и публикаций, в которых рассматриваются различные аспекты НЭО ПЖ, возросло, но некоторые вопросы остаются нерешенными. К примеру, четко не определены клиничко-морфологические прогностические факторы, знание которых необходимо

для объективного выбора тактики лечения НЭО ПЖ. В этой связи, 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 проблемами.

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

Научно-практическая значимость исследования

Проведенные исследования позволят:

- предложить клиничко-морфологические критерии оценки степени злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, которые необходимо учитывать при планировании лечебной тактики и ведении больных после проведенного лечения с целью раннего выявления возможного рецидива заболевания

- оптимизировать лечение 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, патоморфологического отделения, отделения лучевой диагностики, биохимической лаборатории, кафедр хирургии, терапевтической и хирургической эндокринологии, онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского 14 июня 2012 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.

Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

История изучения НЭО ПЖ начинается с конца 19 века, когда Л. Бард и А. Пик предположили, что эндокринные клетки ПЖ, описанные в 1869 году П. Лангергансом, склонны к метаплазии. В 1902 году их гипотеза получила подтверждение в работе Дж. Николлс, который на аутопсии обнаружил опухоль из островковых клеток ПЖ [3].

Первое описание опухоли из островковых клеток ПЖ у больного с приступами гипогликемии было представлено в 1926 году Р. Уилдером. В 1942 году группа дерматологов во главе с Л. Беккером описали больного с дерматитом, не поддающимся обычной терапии, которому сопутствовали диабет, анемия, прогрессирующее снижение массы тела и опухоль ПЖ. В 1955 году Р. Золлингер и Э. Эллисон представили описание двух пациентов с язвенным поражением желудка и тонкой кишки, высокой кислотностью желудочного сока и опухолью ПЖ. В 1957 году Н. Прист и У. Александер сообщили о пациенте, умершем от неукротимой диареи, гипокалиемии и ахлоргидрии, на вскрытии которого была обнаружена опухоль ПЖ. Наконец, соматостатинома ПЖ была описана А. Ганда и его коллегами только в 1977 году [3, 75].

1.1. Эпидемиология

НЭО ПЖ относятся к достаточно редким новообразованиям [23, 82]. Однако за последние годы отмечается увеличение частоты их выявления, которая по данным эпидемиологических исследований зарубежных авторов составляет 1-6 на 1 млн населения в год [28, 74]. Примерно такое же, а по данным некоторых

авторов существенно большее, число НЭО ПЖ обнаруживается случайно на аутопсии [23, 111]. Ряд авторов, признавая факт увеличения частоты НЭО ПЖ, считают, что эпидемиология этих опухолей требует тщательного анализа, поскольку их диагностику затрудняют отсутствие единой классификации, а частота выявления существенно зависит от выраженности клинических симптомов и возможности использования иммуногистохимического метода [2, 77].

Данных о заболеваемости НЭО ПЖ в Российской Федерации нет. Принимая во внимание численность населения и ориентируясь на показатели заболеваемости в работах зарубежных авторов, в нашей стране ежегодно может выявляться несколько десятков тысяч новых случаев НЭО ПЖ. Однако согласно данным, представленным в 2011 году на международном научно-практическом форуме «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарная проблема», в Российском регистре НЭО зарегистрировано только 423 больных с НЭО ПЖ.

В большинстве работ, отражающих гендерно-демографические аспекты НЭО ПЖ, отмечено преобладание больных женского пола [3, 30]. Чаще всего опухоли выявляются на 3-6 десятилетиях жизни. Дети болеют значительно реже, при этом НЭО ПЖ у детей и у взрослых до 30 лет в подавляющем большинстве случаев развиваются в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (МЭН-I) [75].

1.2. Клинические проявления

Клиническая симптоматика НЭО ПЖ определяется функциональной активностью опухоли, ее размерами, степенью распространенности и, в некоторой мере, расположением новообразования в железе. На основании клинических и лабораторных данных с определенной степенью условности НЭО ПЖ можно разделить на функционирующие, т.е. гормонально-активные, и

нефункционирующие, или гормонально-неактивные. Для функционирующих опухолей, которые составляют около 60-70%, характерна симптоматика, определяемая специфическим действием секретируемого гормона или биологически активного вещества [28]. В ряде случаев НЭО ПЖ демонстрируют полигормональную секрецию, причем не только нескольких «островковых» гормонов, но и эктопическую секрецию субстанций, которые в физиологических условиях не вырабатываются эндокринными клетками ПЖ (АКТГ, паратгормон, СТГ, эндорфины, энкефалины) [65]. С клинической точки зрения мультигормональная активность опухоли, в особенности гормональная эктопия, очень затрудняют диагностику НЭО. Вследствие этого, по данным ряда авторов, продолжительность заболевания до верификации диагноза у больных с НЭО ПЖ составляет от 2 до 6 лет [23, 58, 77]. Показано также, что подавляющее большинство НЭО ПЖ с мультигормональной или эктопической гормональной секрецией обладают высоким потенциалом злокачественности [9].

Инсулинома является самой частой функционирующей НЭО ПЖ. Она выявляется с частотой 1-3 случая на 1 млн населения в год, а ее доля среди гормонально-активных НЭО ПЖ достигает 60-70% [18, 82]. Инсулинсекретирующие опухоли вызывают развитие органического гиперинсулинизма (ОГ), следствием которого является гипогликемический синдром (ГС). Повышение секреции инсулина обусловлено не только его избыточной продукцией опухолевыми клетками, но и нарушением регуляции секреторной функции В-клеток, не прекращающих синтезировать и высвобождать инсулин при уровне глюкозы в крови ниже 4 ммоль/л. Гиперинсулинизм также приводит к повышенной утилизации гликогена в печени и мышцах, в результате этого в кровь поступает недостаточное количество глюкозы.

Глюкоза служит основным энергосубстратом для головного мозга и периферических нервных структур, поэтому гипогликемия раньше и более всего проявляется церебральными и неврологическими нарушениями, т.е. гипогликемическим синдромом. Гипогликемия приводит к замедлению окислительных процессов, нарушению всех видов обмена в головном мозге, а

также способствует снижению тонуса стенок сосудов в нем. Это в сочетании с увеличением мозгового кровотока в результате спазма периферических сосудов приводит к отеку головного мозга, а также к развитию атрофических и дегенеративных процессов в нем [6]. Гипогликемические состояния постепенно приводят к развитию необратимых изменений в головном мозге с развитием постгипогликемической энцефалопатии. Отмечено также поражение периферической нервной системы в основном за счет повреждения аксонов двигательных нейронов [1, 3].

Симптомы ОГ не только многообразны и неспецифичны, но и не зависят от уровня гликемии. Выраженность симптоматики во многом определяется длительностью заболевания, частотой гипогликемий и индивидуальной чувствительностью центральной нервной системы к снижению уровня глюкозы. Условно выделяют две группы симптомов инсулиномы. Первая связана с развитием нейрогликопении вследствие недостаточного снабжения головного мозга глюкозой. При гликемии менее 4 ммоль/л у человека происходит нарушение интеллектуальной и поведенческой сфер в виде рассеянности, раздражительности, беспокойства, дезориентации в пространстве и времени, нарушения речи, эпилептиформных приступов. Большинство больных также отмечают слабость, сонливость, нарушение памяти, двоение в глазах, снижение остроты зрения, парестезии. Вместе с нейрогликопенией в ответ на снижение уровня глюкозы в крови возникают симптомы, связанные с расстройством вегетативной нервной системы (ВНС), проявляющиеся головокружением, головной болью, холодным потом, тошнотой, усиленной саливацией, спастическими болями в животе, снижением зрения и звоном в ушах, зябкостью или ознобом, чувством внутренней дрожи, онемением и похолоданием конечностей. Перечисленные явления преимущественно связаны с возбуждением симпатoadреналовой части ВНС, поэтому их называют адренергическими симптомами гипогликемии. При постепенном развитии гипогликемии преобладают нейрогликопенические, а адреналиновая фаза может пройти незамеченной. По мере углубления гликопении утрачивается сознание и появляется грубая неврологическая симптоматика —

гиперкинезы (судороги, тризм), угнетение сухожильных рефлексов, патологические стопные рефлексы, менингеальные симптомы и симптомы орального автоматизма. Гипогликемия может привести к глубокой коме с угнетением сердечно-сосудистой и дыхательной функций. Примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела, вплоть до ожирения, что обусловлено постоянным чувством голода и необходимостью частого приема пищи [5, 75].

Гастронома – гастринпродуцирующая опухоль, вызывающая комплекс нарушений, названных синдромом Золлингера-Эллисона (СЗЭ). Гастронома составляет 15-30% от общего числа НЭО ПЖ и встречается с частотой 0,5-3 на 1 млн человек [1, 30]. Мужчины болеют чаще (56-60%), а средний возраст больных при спорадических гастриномах составляет 48-55 лет [1]. Большинство гастрином развивается в так называемом «гастриномном треугольнике» – области, ограниченной двенадцатиперстной кишкой, головкой ПЖ и печеночно-дуоденальной связкой. В 70% случаях опухоль локализуется в двенадцатиперстной кишке, в 25% – в поджелудочной железе, в 5% – в других органах (желудок, тонкая кишка). При этом 25% гастрином выявляются в составе синдрома МЭН-I.

В патогенезе СЗЭ ключевую роль играет гипергастринемия. В физиологических условиях гастрин вырабатывается G-клетками антрального отдела желудка, стимулируя через гастриновые рецепторы обкладочных клеток повышение продукции соляной кислоты, одновременно вызывая пролиферацию этих клеток. У здоровых людей концентрация гастрина в крови строго регулируется по принципу обратной связи. При снижении pH в желудке ниже 3,5 его поступление в кровь резко тормозится. У больных с СЗЭ этот ингибирующий механизм нарушен.

Клинические проявления СЗЭ обусловлены не только чрезмерной секрецией соляной кислоты, но значительным повышением объема желудочной и панкреатической секреции. В 90% случаев СЗЭ имеются пептические язвы, в 36% – множественные, локализующиеся в верхних отделах ЖКТ: дистальный отдел

пищевода, желудок, двенадцатиперстная и тощая кишка. При этом, язвы плохо поддаются терапии, включая эрадикацию *Helicobacter pylori*, имеют выраженную склонность к рецидиву и осложнениям: желудочно-кишечное кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз. Частым симптомом СЗЭ, наблюдаемым у 50-60% больных, является диарея до 30 раз в сутки, которая предшествует или сопровождает язвенную болезнь. У 7-35% больных диарея является единственным симптомом гастриномы [27, 82]. Диарея обусловлена попаданием в просвет кишечника большого объема желудочного сока с высокой концентрацией соляной кислоты, а также усилением перистальтической активности желудка и тонкой кишки. Кроме того, гипергастринемия тормозит всасывание воды и натрия в тонком кишечнике, усиливая диарею [3].

Глюкагонома – это глюкагонпродуцирующая опухоль, которая составляет не более 3% от общего числа НЭО ПЖ и выявляется с частотой 0,01-0,1 случаев на 1 млн населения в год. Пик заболеваемости спорадическими глюкагомами наблюдается в 40-50 лет, чаще у женщин [3]. Синдромом МЭН-I у больных с глюкагомой выявляется с частотой 5-17%, при этом отмечается более ранний возраст манифестации заболевания – 33 года. Описаны несколько случаев экстрапанкреатических глюкагоном с типичным клиническим синдромом, которые располагались в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, легких, почках [3, 27]. 80% глюкагоном имеют высокий потенциал злокачественности, при этом в 90% случаев метастазируют в печень, в – 30% в лимфатические узлы. Описаны глюкагономы с метастазами в позвоночник, яичники, брюшину [1, 3].

Физиологическими мишенями глюкагона являются печень и ПЖ, также он действует на жировую ткань, усиливая липолиз. Основной результат метаболического действия избытка глюкагона – нарушение углеводного и липидного обмена, вследствие чрезмерной стимуляции гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза и кетогенеза, снижения желудочной секреции.

Клинический симптомокомплекс при глюкагоме называют синдромом Маллисона. Самым ярким его симптомом является некролитическая

мигрирующая эритема – специфический дерматит в виде эритематозной сыпи вокруг рта и в паховых областях, с распространением на промежность, нижние конечности. В дальнейшем высыпания трансформируются в папулы с центральным некрозом эпидермиса, после которого остаются участки уплотнения бронзового цвета, с корками и шелушением по периферии. Этот процесс протекает циклически в течение 7-14 дней. Также к дерматологическим проявлениям глюкагономы относятся дистрофические изменения ногтей, ангулярный хейлит, стоматит и атрофический глоссит. Точный механизм развития некротической мигрирующей эритемы и повреждения слизистой неизвестен. Многие авторы предполагают, что причиной их развития является дефицит жирных кислот, аминокислот и цинка [3, 99]. Некротическая мигрирующая эритема в большинстве случаев резистентна к местной и общей терапии, включая кортикостероиды. Другими клиническими проявлениями глюкагономы являются: потеря массы тела (70-80%), сахарный диабет (75%), диарея (15-30%). Нередко возникает тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Описана нормохромная, нормоцитарная анемия, что связывают с влиянием глюкагона на эритропоэз и катаболизм эритроцитов. Зафиксированы также и нервно-психические расстройства: атаксия, мышечная слабость и деменция [23]. Нужно заметить, что спектр и тяжесть клинических проявлений не коррелируют с уровнем глюкагона в крови.

Подобно другим НЭО ПЖ, глюкагономы часто мультигормональны: в 20-40% секретируют гастрин, РР, ВИП, соматостатин, изредка инсулин, с развитием клинической картины гиперсекреции вышеперечисленных гормонов [1, 3].

ВИПома – НЭО ПЖ, секретирующая вазоактивный интестинальный пептид с развитием синдрома панкреатической холеры (синдром Вернера-Моррисона). ВИПома составляет 2-4% от общего числа НЭО ПЖ, чаще встречается в возрасте 40-50 лет, в 10-20% случаев бывает множественной, и примерно в 9% связана с синдромом МЭН-I. Внепанкреатические ВИПомы крайне редки, но отмечена секреция ВИП клетками таких опухолей, как ганглионевромы, ганглионейробластомы и феохромоцитомы [3]. ВИПома почти всегда имеет

высокую степень злокачественности, и уже при установлении диагноза у 50-60% больных имеются метастазы в печени и лимфатических узлах.

Клинические проявления синдрома Вернера-Моррисона связаны с гиперсекрецией ВИП, который оказывает выраженное сосудорасширяющее действие, расслабляет тонус гладких мышц, является мощным ингибитором экзокринной панкреатической секреции. ВИП связывается с клетками эпителия кишечника, вызывая активацию клеточной аденилатциклазы, что приводит к секреции жидкости и электролитов в просвет кишки. Это приводит к диарее, гипотонии или ахлогидрии и, как следствие, – к гипокалиемии, гипомagneмией, метаболическому ацидозу. Ведущим симптомом заболевания является тяжелая водянистая диарея секреторного типа, не уменьшающаяся при воздержании от приема пищи. У 53% пациентов она возникает периодически, у 47% – носит непрерывный характер. В подавляющем большинстве случаев выделяется более 3 литров жидкого стула в сутки, что приводит к выраженной потере жидкости и электролитов (в основном калия и бикарбонатов) с развитием гипокалиемии и гипохлоремического ацидоза, сопровождаемых астенией, судорогами, нарушениями сердечного ритма. Часто отмечается непереносимость углеводов, а также «приливы жара к лицу» (прямое вазодилататорное действие ВИП).

Соматостатинома – опухоль, продуцирующая соматостатин, составляет менее 1% от всех НЭО ПЖ. Чаще эта опухоль выявляется в возрасте 50-60 лет. С одинаковой частотой соматостатиномы локализуются в ПЖ и в подслизистом слое тонкой кишки (преимущественно в двенадцатиперстной кишке). Опухоль редко сочетается с синдромом МЭН-I. Около 90% панкреатических соматостатином обладают высоким потенциалом злокачественности. В 80% случаев они метастазируют в печень, в 35% – в лимфатические узлы. Описаны метастазы в кости, кожу, легкие, надпочечники, щитовидную железу [3, 23].

Гиперсекреция соматостатина сопровождается синдромами, обусловленными универсальным подавляющим действием гормона на эндокринную и экзокринную секрецию ЖКТ, ПЖ, моторику кишечника. Соматостатин тормозит секрецию инсулина, глюкагона ПЖ, ВИП, гастрин,

секретина, энтероглюкагона и холецистокинина. Клиническая симптоматика очень вариабельна. Наиболее характерными клиническими проявлениями считаются сахарный диабет (95%), снижение массы тела (77%), холелитиаз (68%), диарея (60%), стеаторея (47%), гипохлоргидрия (26%), анемия (25%). Часто клинические проявления соматостатиномы выражены слабо или неспецифичны, поэтому к моменту установления диагноза опухоль обычно достигает больших размеров.

PP-клеточные опухоли секретируют панкреатический полипептид и составляют 5-10% всех НЭО ПЖ. Обычно такие опухоли клинически не проявляются и обнаруживаются случайно, при диагностических исследованиях. Однако описаны случаи сочетания диареи, сахарного диабета и НЭО ПЖ, секретирующих PP. Физиологическая роль PP в организме не вполне ясна. Предполагается, что в норме PP-гормон принимает участие в регуляции скорости и объема экзокринной секреции ПЖ и желчи. Однако, как правило, не наблюдается каких-либо специфических клинических проявлений. Базальный уровень PP в плазме крови не превышает 60 пмоль/л, а у больных с PP-клеточной опухолью его уровень повышается в десятки и даже в сотни раз [3].

АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный секрецией кортикотропина клетками НЭО ПЖ, наблюдается сравнительно редко. Клиническая картина этих опухолей характеризуется аденогиперкортицизмом, при этом наиболее частыми жалобами являются изменения внешнего вида, общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость, разнообразные изменения кожи. Характерный внешний вид часто еще до обследования больного позволяет заподозрить аденогиперкортицизм (синдром Кушинга). Отмечается центрипетальное перераспределение подкожной жировой клетчатки с преимущественным отложением на лице («лунообразное лицо»), шее, груди, животе, проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, а также в области остистого отростка VII шейного позвонка («климактерический горбик»). Кожа становится истонченной, приобретает багрово-цианотичную окраску, на груди, животе, в подмышечных областях и на внутренней поверхности голени наблюдаются полосы растяжения. Отмечается гипертрихоз, грибковые поражения

кожи стоп и ногтей. Нередко больные жалуются на головные боли, появление которых связано с повышением артериального давления. Также могут отмечаться боли в костях, чаще всего в ниже-грудном и поясничном отделе позвоночника. Одним из признаков заболевания является снижение половой функции и репродуктивной способности. У женщин нередко наблюдаются нарушения менструального цикла.

Кроме перечисленных синдромов, в литературных источниках приводят наблюдения НЭО ПЖ, секретирующих паратгормон (чаще ПТГ-подобные полипептиды), с развитием синдрома гиперпаратиреоза [3, 99]. С учетом широкого спектра функциональной активности эндокринных клеток ПЖ, можно предположить существование НЭО, секретирующих нейротензин, мотилин, бомбезин и другие биологически активные субстанции, физиологическая роль которых в организме не вполне ясна, а клинико-лабораторные проявления их избыточной секреции малоизучены [3].

Данные о частоте нефункционирующих НЭО ПЖ неоднозначны. В наиболее репрезентативных исследованиях показано, что доля нефункционирующих НЭО от общего их числа составляет 10-60% [19, 94]. Важно подчеркнуть, что, несмотря на экспрессию того или иного гормона, которая при ИГХ выявляется в клетках большинства нефункционирующих НЭО ПЖ, а по данным ряда исследований 50-70% из них оказываются мультигормональными, характерные эндокринные синдромы не развиваются. Данный феномен объясняют следующими причинами [5]:

1. секрецией клетками опухоли недостаточного количества гормона;
2. секрецией гормона, не вызывающего определенных симптомов;
3. секрецией функционально инертного прогормона;
4. дефектом механизма реализации действия гормонов.

Поскольку нефункционирующие НЭО ПЖ долгое время развиваются без клинической симптоматики, их обычно выявляют случайно, при эндоскопических или лучевых визуализирующих исследованиях брюшной полости. На определенном этапе, в связи с ростом или метастазированием опухоли, возникают

боли в эпигастрии (35-78%), а также неспецифические симптомы, такие как общая слабость, утомляемость и снижение массы тела (20-35%), отсутствие аппетита и тошнота (45%) [1]. Эти симптомы могут стать поводом для обследования, но диагностика, как правило, запаздывает. В результате, на момент выявления опухоли метастазы в печени обнаруживают у 70-80% больных.

Нейроэндокринные опухоли могут развиваться спорадически или в рамках наследственных синдромов. Наиболее частой формой такой ассоциации для НЭО ПЖ является синдром МЭН-I. Этот синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген МЭН-I располагается в 13 локусе длинного плеча 11 хромосомы (11q13) и кодирует белок менин, замедляющий клеточный рост [5]. У родственников I степени с соответствующей предрасположенностью риск развития синдрома МЭН-I составляет 50%.

Отличительными особенностями НЭО ПЖ при МЭН-I являются: возникновение в детском и молодом возрасте, мультицентричный рост, а также гистологическая и функциональная «неоднородность» новообразований [48]. Гастроиномы выявляются у 20-60% больных с МЭН-I, при этом опухоли с высоким потенциалом злокачественности составляют 50%. Инсулиномы наблюдаются у 30% больных с МЭН-I, при этом высокая степень злокачественности имеется у 5% инсулином [6]. У 5-17% больных с синдромом МЭН-I развиваются глюкагономы, ВИПомы и соматостатиномы, 80% из них обладают высоким потенциалом злокачественности [1]. Нефункционалирующие НЭО ПЖ выявляют у 20-40% больных с МЭН-I [3, 48].

Распространенность синдрома МЭН-I в разных регионах мира составляет 1 случай на 20 000-40 000 человек, но, поскольку на момент постановки диагноза у большинства больных выявлена только одна НЭО, данные по заболеваемости неточны и, очевидно, занижены [48].

НЭО ПЖ могут ассоциироваться с другими наследственными синдромами, такими как синдром фон Гиппеля-Линдау, туберозный склероз [3].

1.3. Классификация

Известно несколько классификаций НЭО ЖКТ и НЭО ПЖ, в том числе с определением злокачественного потенциала опухоли [28, 74]. Предлагаемые критерии оценки степени злокачественности НЭО ПЖ и их прогноза в основном опираются на морфологические параметры, при этом результаты проспективного наблюдения не всегда подтверждают надежность этих критериев.

В 2010 году ВОЗ предложена классификация, разработанная на базе консенсуса международных экспертов по НЭО, с учетом классификаций Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (European Neuroendocrine Tumors Society, ENETS), Американского объединенного комитета по онкологии (American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Североамериканского общества по изучению НЭО (North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS) [74, 76]. Эта классификация ранжирует НЭО ЖКТ по локализации, клиническим и функциональным особенностям, степени дифференцировки клеток, степени злокачественности, а также оценивает прогноз опухолей в связи с их гистологическим строением. Дополнительно ENETS предложило классификацию НЭО ЖКТ по локализации и стадии процесса, основанную на стандартной модели TNM.

Каждая из классификаций имеет свои достоинства и прогностическую ценность, но ни одна из них не является совершенной и требует дальнейшей доработки в соответствии с углублением знаний. Тем не менее, сегодня достигнут консенсус по тому минимуму данных, которые должны быть в морфологическом диагнозе НЭО ПЖ. Это размер опухоли, степень дифференцировки, глубина инвазии, наличие регионарных или отдаленных метастазов, а также стадирование НЭО [76].

В новой классификации НЭО ЖКТ ключевое значение для определения степени злокачественности придается двум показателям: митотическому индексу

и индексу пролиферации Ki-67. В соответствии с этими критериями НЭО ПЖ разделены на 3 категории (табл.1) и 3 степени злокачественности (табл. 2).

Таблица 1.

Классификация НЭО ПЖ (ВОЗ, 2010 г.)

1. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли: НЭО ПЖ, G1
2. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли: НЭО ПЖ, G2
3. Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы: НЭК, G3

Таблица 2.

Определение степени злокачественности НЭО ПЖ

Степень злокачественности	Митотический индекс (на 10 ПЗБУ) ¹	Индекс Ki-67 (%) ²
Степень 1 (G1) – низкая	< 2	≤ 2
Степень 2 (G2) – промежуточная	2-20	3-20
Степень 3 (G3) – высокая	> 20	> 20

¹ 10 ПЗБУ (полей зрения при большом увеличении) – 2 мм², в областях наибольшей митотической активности оценивается как минимум 50 полей зрения (при увеличении x400).

² индекс Ki-67 определяется как % пролиферирующих ядер на 100 учтенных ядер опухолевых клеток при учете 2000 опухолевых клеток при учете зон с повышенной пролиферативной активностью; обязательно используются антитела к Ki-67 клона MIB-I (фирмы ДАКО, Дания), которые являются стандартом.

Ki-67 является ядерным протеином, сверхэкспрессия которого наблюдается во время митотического цикла. Пороговым значением индекса Ki-67 (выраженного в %) для НЭО ПЖ низкой степени злокачественности является 2%, а для НЭО высокой степени злокачественности – 20%. Определение индекса Ki-67 особенно важно при исследовании метастазов или небольших биоптатов, когда подсчитать количество митозов, как правило, технически сложно или невозможно. Для повышения достоверности подсчета важно исследовать наиболее информативные участки в образце опухоли. Классификация ENETS для ранжирования НЭО ПЖ по стандартным критериям TNM, приведена в табл. 3.

Таблица 3.

Стадирование НЭО ПЖ

Категории TNM			
Т-первичная опухоль			
Tx	Оценка первичной опухоли невозможна		
T0	Отсутствие признаков первичной опухоли		
T1	Опухоль не выходит за пределы ПЖ, размер опухоли менее 2 см		
T2	Опухоль не выходит за пределы ПЖ, размер опухоли 2-4 см		
T3	Опухоль не выходит за пределы ПЖ, размер опухоли более 4 см либо инвазия опухоли в двенадцатиперстную кишку или желчный проток		
T4	Опухоль с инвазией в прилежащие органы (желудок, селезенка, ободочная кишка, надпочечник) или в стенку крупных сосудов (чревный ствол или верхняя брыжеечная артерия)		
	При множественных опухолях любой стадии Т необходимо добавить (m)		
N- регионарные лимфатические узлы			
Nx	Оценка регионарных лимфатических узлов невозможна		
N0	Отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы		
N1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах		
M – отдаленные метастазы			
Mx	Оценка отдаленных метастазов невозможна		
M0	Отсутствие отдаленных метастазов		
M1	Наличие отдаленных метастазов		
Стадии			
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Любая стадия Т	N1	M0
IV	Любая стадия Т	Любая стадия N	M1

Высокодифференцированные НЭО (которые даже при наличии метастазов прогрессируют очень медленно – от нескольких лет до десятилетий) и низкодифференцированные опухоли (высокой степени злокачественности, со стремительной диссеминацией, устойчивостью к лечению и быстрым прогрессированием с летальным исходом) существенно отличаются по клиническому течению. Это определяет необходимость определения четких морфологических критериев для разграничения высоко- и низкодифференцированных НЭО.

Несмотря на то, что современная классификация НЭО ПЖ более универсальна по сравнению с предшествующими вариантами, она оставляет

нерешенными ряд вопросов. К примеру, НЭО ПЖ группы G2 – это спектр опухолей, для которых значения индекса пролиферации Ki-67 широко варьируются от 3 до 20%. В результате опухоли в этой группе существенно различаются по потенциалу злокачественности и прогнозу. Это диктует необходимость поиска новых маркеров, которые позволят точнее устанавливать степень дифференцировки опухоли, ее прогноз и, следовательно, правильно определять лечебную тактику

1.4. Лабораторная диагностика

Основные задачи лабораторной диагностики НЭО ПЖ – верификация нейроэндокринного генеза опухоли и определение ее функциональной активности. Общей особенностью нейроэндокринных опухолевых клеток является способность продуцировать ряд биологически активных веществ: хромогранины А, В и С, серотонин, нейронспецифическую энolahу, грелин, нейрокинин А, нейропептид К и др. Определение уровня этих субстанций в крови позволяет идентифицировать НЭО.

Универсальным маркером НЭО считается хромогранин А [84, 90]. Этот гликопротеин накапливается в секреторных гранулах нейроэндокринных клеток и выделяется совместно с пептидными гормонами и аминами. Согласно литературным данным, чувствительность теста определения уровня хромогранина А в крови, как инструмента первичной лабораторной диагностики НЭО ПЖ, варьирует от 70 до 100% [44, 90]. Диагностическая информативность этого показателя при НЭО ПЖ, в том числе в плане связи с клиническими особенностями и лечебным прогнозом, однозначно не определена и продолжает обсуждаться [122]. К примеру, показано, что при нефункционирующих НЭО ПЖ повышение хромогранина А в крови фиксируется чаще, чем при гормональноактивных опухолях [84]. Высказано предположение, что более высокий уровень хромогранина А отражает большую распространенность

опухолевого процесса, поскольку нефункционирующие НЭО часто диагностируются на стадии диссеминации. В частности, S. Massironi (2014) обнаружил взаимосвязь между повышением циркулирующего уровня хромогранина А и появлением метастазов НЭО ЖКТ в печени [90]. Но D. Vezzosi (2011) не выявил зависимость между уровнем хромогранина А в крови, и степенью распространенности опухоли и наличием метастазов [122].

Тест на хромогранин А используют не только для первичной диагностики НЭО ПЖ, но и для мониторинга их течения и оценки эффективности лечения. Показано, что повышение уровня хромогранина А после радикального лечения (так называемый серологический рецидив) может предшествовать появлению клинической симптоматики, свидетельствующей о рецидиве опухоли [44].

К сожалению, тест определения хромогранина А имеет низкую специфичность, поскольку его повышение отмечается у больных с почечной, печеночной и хронической сердечной недостаточностью, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, атрофическим гастритом, а также у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы или антагонисты гистаминовых H₂ рецепторов. Повышение в крови уровня хромогранина А наблюдается после физической нагрузки и при стрессе, вызванном травмой, что объясняют активацией симпатoadреналовой системы. Ложноотрицательные результаты теста фиксируются при лечении аналогами соматостатина.

Лабораторная диагностика инсулиномы включает определение в крови уровней глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида, в том числе в условиях пробы с голоданием. Остающиеся высокими уровни ИРИ и С-пептида на «высоте» пробы, т.е. при очень низкой гликемии, подтверждают наличие инсулинпродуцирующей опухоли. Высокий уровень С-пептида позволяет отличить синдром избыточной секреции эндогенного инсулина от его умышленного экзогенного введения [6]. Некоторые авторы полагают, что значительное повышение уровня проинсулина в крови свидетельствует о высоком злокачественном потенциале опухоли [6, 65].

Для улучшения информативности лабораторной диагностики инсулиномы используют индекс ИРИ/гликемия, который в норме не превышает 0,3, а у больных с инсулиномой он больше 1,0. Более надежным тестом считается индекс Тернера (ИТ), рассчитываемый по формуле:

$$\text{ИТ} = [\text{Инсулин плазмы (мкЕд/мл)} \times 100] / \text{Глюкоза плазмы (мг\%)} - 30.$$

Величина ИТ у здоровых ниже 30, у лиц с ожирением около 100, у больных с инсулиномой выше 150.

Основой лабораторной диагностики гастриномы является определение гастрина в крови и базальной секреции соляной кислоты желудочного сока. Уровень гастрина выше 100 пг/мл, базальная секреция соляной кислоты более 15 мэкв/ч, и рН желудочного сока менее 2 считаются достоверными критериями гастриномы. В случаях, когда диагноз сомнителен, определяют уровень гастрина и базальную секрецию после внутривенного введения секретина. Уровень гастрина после введения секретина более 200 пг/мл и одновременное повышение базальной желудочной секреции указывают на гастриному [65].

Глюкагоному диагностируют по результатам определения уровня глюкагона и концентрации аминокислот в плазме крови. Некоторое повышение уровня глюкагона (норма 50-200 пг/мл) фиксируется при сахарном диабете, феохромоцитоме, циррозе печени, гипердренокортицизме, почечной недостаточности, панкреатите. Однако только при глюкагонсекретирующих опухолях уровень глюкагона превышает норму в несколько раз, достигая 500 пг/мл и более, что служит надежным признаком глюкагономы. Диагностическое значение имеют также гипохолестеринемия, гипоальбуминемия и гипоаминоацидемия, отмечаемые у всех больных с глюкагономой.

Лабораторная диагностика ВИПомы основана на определении в крови концентрации калия и ВИП. Гипокалиемия 2,5 ммоль/л и ниже, и уровень ВИП выше 500 пг/мл являются достоверными критериями наличия ВИПомы. Важно помнить, что увеличение секреции ВИП, менее значительное, чем при ВИПоме, отмечается при многих опухолях, имеющих нейроэндокринную дифференцировку, таких как нейробластома, ганглионейробластома,

феохромоцитомы, мелкоклеточный рак легкого, медуллярный рак щитовидной железы и др.

С учетом того, что клинические проявления соматостатиномы нередко очень скудные, лабораторная диагностика соматостатинсекретирующих НЭО особенно актуальна. С помощью иммунохимического или радиоиммунного метода в крови определяют соматостатин, циркулирующий уровень которого обычно составляет 10 000 пмоль/мл и выше (норма до 50 пмоль/мл) [65].

1.5. Морфологическая и гистохимическая диагностика

Задачи морфологического исследования при НЭО ПЖ заключаются в верификации нейроэндокринного генеза опухоли, оценке ее функциональной активности, стадии и потенциала злокачественности. Решение именно этих задач определяет тактику лечения и его прогноз [4, 9, 91].

Клетки НЭО дают положительную реакцию с антителами к общим нейроэндокринным маркерам: хромогранину А (маркеру специфических эндокринных гранул), синаптофизину (маркеру мелких везикул с нейротрансмиттерами), CD 56 (маркеру молекул нейроадгезии), NSE и PGP 9,5 (маркерам цитоплазматических протеинов – нейронспецифической эналазе и протеину генного продукта 9,5).

Хромогранин А считается наиболее специфическим маркером НЭО. Он является структурным компонентом секреторных эндокринных гранул, которые содержатся в клетках функционирующих и нефункционирующих НЭО ПЖ. Интенсивность реакции с этим маркером позволяет косвенно судить о количественном содержании гранул в клетках опухоли. В низкодифференцированных НЭО с небольшим количеством гранул в клетках ИГХ-реакция с хромогранинном А может быть слабой или даже отсутствовать. В связи с этим, для диагностики НЭО рекомендуется определять не менее двух нейроэндокринных маркеров – синаптофизин и хромогранин А. Синаптофизин

(один или в сочетании с CD 56) особенно информативен при верификации низкодифференцированных НЭО с небольшим количеством гранул, поскольку экспрессия этого маркера связана с наличием в клетках везикул с нейротрасмиттерами.

Для того чтобы установить функциональный тип НЭО, используют специфические эндокринные маркеры – антитела к пептидам или аминам: инсулину, глюкагону, соматостатину, ВИП, панкреатическому полипептиду, гастрину, серотонину, АКТГ, кальцитонину, и т.д. НЭО часто продуцируют несколько гормонов одновременно, поэтому диагноз базируется как на наличии характерного эндокринно-метаболического синдрома, так и на выявлении доминирующей популяции эндокринных клеток, составляющей не менее 50% всех клеток опухоли.

Нефункционалирующие НЭО особенно трудны для морфологической верификации. Эти опухоли обычно имеют ангиоматозное или трабекулярное строение и образованы клетками с узкой цитоплазмой и небольшим количеством эндокринных гранул. Поэтому реакция нефункционирующих НЭО ПЖ с синаптофизином и хромогранином А часто слабая, хотя с CD 56 реакция мембранная и достаточно интенсивная. Только одновременное использование этих трех маркеров нейроэндокринной дифференцировки позволяет почти в 100% случаев верифицировать нефункционирующие НЭО ПЖ.

Важнейшей задачей гистологического и ИГХ исследований является оценка злокачественного потенциала НЭО, так как именно это определяет тактику лечения и прогноз заболевания. При этом, необходимо заметить, что общепризнанные морфологические критерии злокачественности опухолей – атипия и инфильтративный рост – малопригодны для НЭО [9, 88, 91].

Таким образом, отмечая значительный прогресс и достижения морфологических и гистохимических исследований по проблеме НЭО ПЖ, следует признать, что используемые в настоящее время критерии морфологической диагностики и определения злокачественного потенциала этих опухолей нуждаются в совершенствовании.

1.6. Топическая диагностика

При определении локализации и распространенности НЭО ПЖ в настоящее время используют следующие методы топической диагностики: лучевые (ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография) и методы функциональной радионуклидной визуализации (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов (ССР)). В связи с тем, что ни один из этих методов не обладает 100% диагностической точностью, при диагностике НЭО ПЖ, как правило, используется их комбинация.

УЗИ является наиболее доступным, недорогим и не связанным с облучением методом топической диагностики НЭО ПЖ. Однако его информативность в плане обнаружения опухоли и определения ее точной локализации большинством исследователей признается низкой – 30-40% (по некоторым данным – не более 10%) [30]. Визуализирующие возможности этого метода во многом определяются массой тела больного, размером и локализацией опухоли. Вместе с тем, УЗИ позволяет с довольно высокой точностью визуализировать метастазы в печени.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) получило широкое распространение сравнительно недавно, однако в настоящее время оно признается одним из ведущих в определении локализации НЭО ПЖ [29]. ЭУЗИ обладает высокой информативностью и в ряде случаев является единственным методом, позволяющим выявлять множественные опухоли и опухоли диаметром до 5 мм на дооперационном этапе. На результат исследования не влияет масса тела больного. Наряду с установлением локализации и формы опухоли, неоспоримыми преимуществами этого метода является возможность оценить ее топографо-анатомические соотношения с крупными сосудами и протоковой системой ПЖ, что имеет огромное значение при выборе хирургической тактики [120].

Информативность РКТ, также как и УЗИ, существенно зависит от размеров опухоли, но в меньшей степени от ее локализации и составляет 25-70% [15]. Информативность МРТ при топической диагностике НЭО ПЖ (как в плане выявления первичной опухоли, так и метастазов) достигает 85%, причем размеры опухоли до 1 см снижают ее диагностические возможности почти в 2 раза (этот факт также отмечен и при КТ) [39]. Среди инвазивных визуализирующих исследований наибольшее применение получила ангиография ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Информативность суперселективной целиакографии составляет 28-79% (по некоторым данным – до 91%), но существенно снижается при опухолях менее 1,0 см [3, 30]. В настоящее время использование этих методов в клинической практике резко ограничено в связи с возможностью проведения РКТ-ангиографии или МР-ангиографии.

Ряд исследователей сообщают о высокой диагностической точности такой методики ангиографического исследования как артериально-стимулированный забор крови из печеночной вены с последующим определением уровня гормонов. Чувствительность этой методики при диагностике НЭО ПЖ составляет 89% [4].

Сцинтиграфия соматостатитовых рецепторов основана на том, что около 70-90% НЭО экспрессируют различные подтипы соматостатиновых рецепторов. Для исследования используются аналоги соматостатина, меченные радиоактивным индием-111. Чувствительность ССР в диагностике различных типов НЭО ПЖ существенно варьирует. Согласно литературным данным этот диагностический метод наиболее информативен при гастриноме, глюкагоме, ВИПоме и их метастазах [34]. Чувствительность ССР в выявлении глюкагоном, ВИПом и их метастазов составляет 90-96%. Неудовлетворительные результаты ССР отмечаются при диагностике инсулином (информативность – 30-40%) [45].

Многие авторы подчеркивают необходимость точной интраоперационной топической диагностики НЭО ПЖ [13, 47]. При небольшом размере опухоли, применяя только осмотр и пальпацию ПЖ, удаются выявить лишь 80% НЭО [13]. В связи с этим интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) является важным методом топической диагностики НЭО ПЖ. При использовании ИОУЗИ диагностика НЭО

ПЖ достигает практически 100% [30, 36]. ИОУЗИ позволяет не только определить точную локализацию опухоли, но также оценить близость ее расположения по отношению к главному панкреатическому протоку и сосудам селезенки, выявить множественные новообразования.

В литературных источниках достаточно много публикаций с критическим анализом эффективности методов топической диагностики НЭО ПЖ [13, 61, 63, 99]. Сводные результаты такого анализа представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Чувствительность методов топической диагностики НЭО ПЖ

Метод исследования	Чувствительность %
Транскутанное УЗИ	25-60
Эндоскопическое УЗИ	80-95
Компьютерная томография с контрастированием	30-82
Магнитно-резонансная томография	30-75
Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, мечеными индием-111	58-96*
Суперселективная целиакография	65-91
Чрезкожная чрезпеченочная артериография с забором крови	85-92
Забор крови из печеночных вен после стимуляции панкреатической секреции	78-89
Комбинация дооперационных методов	80-100
Интраоперационная пальпация	75-85
Интраоперационное УЗИ	95-100

* информативность ССР при диагностике инсулином 30-40%

1.7. Лечение

Основным методом лечения локализованных и местнораспространенных НЭО ПЖ является хирургический [13, 56, 72, 99]. Первая попытка хирургического лечения опухоли островковых клеток ПЖ предпринята В. Мэйо в 1927 году, однако при ревизии опухоль оказалась нерезектабельной. Первая успешная операция по удалению опухоли ПЖ, проявлявшейся гипогликемическим синдромом, была выполнена Э. Грехемом в 1929 году. Гистологическое исследование подтвердило ее происхождение из островков Лангерганса, а

выделенный из опухолевых клеток инсулин позволил идентифицировать ее как инсулиному. В России первая успешная операция удаления инсулиномы проведена А. Д. Очкиным в 1949 году.

Из хирургических доступов отдают предпочтение срединной лапаротомии [72]. В последние годы по поводу НЭО ПЖ выполняют лапароскопические и робот-ассистированные операции [107].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе опубликовано большое число сообщений, посвященных хирургическому лечению НЭО ПЖ. Однако среди специалистов нет единого мнения относительно выбора объема хирургического вмешательства [13, 33, 36]. Одни авторы приводят данные о преимуществах органосохраняющих методик, позволяющих снизить риск послеоперационной экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ [38]. Другие отдают предпочтение резекции железы, обосновывая это меньшим риском травматизации главного панкреатического протока, чем при энуклеации опухоли ПЖ [72]. Показаниями к энуклеации опухоли считаются поверхностное расположение одиночной опухоли, локализованной в головке или теле ПЖ [13, 38]. Расположение опухоли в хвосте ПЖ, в толще железы или вблизи селезеночных сосудов и главного панкреатического протока считаются показаниями для выполнения дистальной резекции ПЖ [13, 33]. Многие хирурги сходятся во мнении, что при множественных опухолях с локализацией в головке, теле и хвосте ПЖ следует производить дистальную резекцию железы и энуклеацию опухоли из головки [47, 56, 72]. При подтвержденных НЭО ПЖ высокой степени злокачественности рекомендуют выполнять дистальную субтотальную резекцию ПЖ, либо панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), в сочетании с лимфодиссекцией [33, 62]. При невозможности выполнения радикального хирургического лечения, особенно при гормонально активных НЭО ПЖ, рекомендуются циторедуктивные операции, направленные на удаление максимального объема опухоли, включая иссечение печеночных метастазов [53].

По данным литературы, частота послеоперационных осложнений при хирургическом лечении НЭО ПЖ составляет от 25 до 70%, летальность 3-10%

[13, 54]. Однако среди авторов отсутствует единое мнение о вероятности развития послеоперационных осложнений в зависимости от объема операции. Одни исследователи приводят данные о большем числе осложнений после энуклеации опухоли по сравнению с резекционными методиками [13]. В то время, как другие сообщают об одинаковом проценте осложнений после энуклеации опухоли и резекции ПЖ [72]. В структуре послеоперационных осложнений отмечают разные формы деструктивного панкреатита, часто с исходом в абсцесс брюшной полости и забрюшинной клетчатки, перитонит, наружный панкреатический свищ, псевдокисту ПЖ. Послеоперационные осложнения у 6-17% пациентов приводят к релапаротомии [13]. Среди факторов, оказывающих негативное влияние на течение послеоперационного периода, некоторые авторы выделяют локализацию НЭО ПЖ. Так, по мнению А. В. Егорова и соавторов (2011), при расположении опухоли в головке ПЖ риск развития послеоперационных осложнений увеличивается в 2 раза [13]. Избыточная масса тела пациента также отрицательно сказывается на течении послеоперационного периода [53]. Снизить частоту осложнений позволяет точная дооперационная топическая диагностика опухоли, применение ИОУЗИ, и профилактика панкреатита [13, 54].

Радикальное хирургическое лечение возможно не всегда. В случаях неоперабельных опухолей проводят симптоматическое лечение, а также принимают меры по редукции опухоли и ограничению ее роста.

Reubi et al. (1990) впервые показали наличие на клетках НЭО ЖКТ нескольких типов рецепторов к соматостатину (SSR 1-5) [106]. Эти данные стали молекулярно-биологическим обоснованием использования аналогов соматостатина для лечения НЭО.

В диагностике НЭО ЖКТ одним из наиболее перспективных направлений является ИГХ выявление экспрессии рецепторов к соматостатину 5 типов на клетках опухоли, что позволяет прогнозировать чувствительность опухоли к применению подобных препаратов. В тех случаях, когда НЭО желудочно-кишечного тракта, в частности НЭО ПЖ, выявляют на поздних стадиях, лечение аналогами соматостатина существенно снижает продукцию гормонов и купирует

эндокринно-метаболические симптомы, а в некоторых случаях замедляет и даже останавливает рост опухоли.

Для первых препаратов аналогов соматостатина характерно связывание преимущественно с рецепторами 2 типа, в меньшей степени – с другими типами рецепторов. Препараты нового поколения более эффективны, поскольку связывают более широкий спектр соматостатиновых рецепторов.

Подводя итог анализу данных литературы, следует заключить, что в настоящий момент недостаточно изучены вопросы взаимосвязи между клиническим течением, результатами различных диагностических методов, непосредственными и отдаленными результатами хирургического лечения и морфологическими особенностями НЭО ПЖ. Не определены наиболее надежные признаки злокачественности НЭО ПЖ, поэтому необходим поиск новых и оценка существующих критериев их злокачественности. Изучение экспрессии рецепторов к соматостатину в НЭО ПЖ позволит, возможно, создать основу для оптимизации их диагностики и лечения.

Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Основу работы составило ретроспективное и проспективное исследование с анализом данных ранее проводившихся и текущих клинико-лабораторных, инструментальных, морфологических методов обследования, и результатов лечения 65 больных с НЭО ПЖ. Эти больные в период с 1995 г. по 2012 г. находились на стационарном лечении и под амбулаторным наблюдением в двух клиниках МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского: клинике хирургической эндокринологии (53 больных) (руководитель – чл.-корр. РАМН, профессор А. П. Калинин) и клинике абдоминальной хирургии (12 больных) (руководитель – профессор А. И. Лобаков).

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины – 54 (83,1%), мужчин было 11 (16,9%). Возраст больных на момент установления диагноза варьировался от 17 до 76 лет, в среднем составив $50,9 \pm 1,7$ лет. Средний возраст женщин $51,5 \pm 1,9$, мужчин – $47,8 \pm 4,9$ лет. Гендерно-возрастной анализ больных с НЭО ПЖ приведен в табл. 5.

Таблица 5.

Распределение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы по полу и возрасту

Пол	Возраст больных (лет)					
	до 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и старше
Мужчины	2	1	2	4	2	-
Женщины	4	8	14	13	9	6
Всего	6	9	16	17	11	6

Согласно представленным данным, большинство пациентов были трудоспособного возраста, а пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 40-59 лет.

Среди 65 больных с НЭО ПЖ у 55 (84,6%) выявлены гормонально-активные, у 10 (15,4%) – гормонально-неактивные опухоли. Большинство функционирующих НЭО ПЖ были инсулиномами – 50, гастрином было 3, в одном случае имелась клиническая картина аденогиперкортицизма, еще у одного больного выявлена соматостатинома (табл.6).

Таблица 6.

Частота НЭО ПЖ с учетом их гормональной активности

Функциональная активность НЭО ПЖ	Число пациентов	
	абс.	%
Функционирующие	55	84,6
синдром органического гиперинсулинизма	50	76,9
синдром Золлинера-Эллисона	3	4,6
АКТГ-эктопированный синдром	1	1,5
ингибиторный синдром	1	1,5
Нефункционирующие	10	15,4
Всего	65	100

Все опухоли были солитарными и, вероятнее всего, спорадическими. Синдром МЭН-I типа заподозрен у одной больной, у которой наряду с инсулиномой на аутопсии выявлены папиллярный рак щитовидной железы и аденома надпочечника (генетическое исследование при жизни пациентки не проводилось).

В табл. 7 представлена локализация НЭО в поджелудочной железе.

Таблица 7.

Локализация нейроэндокринных опухолей в поджелудочной железе

Локализация опухоли в поджелудочной железе	Частота	
	абс.	%
Головка	24	36,9
Тело	17	26,2
Хвост	22	33,8
Тотальное поражение ПЖ	1	1,5

Согласно представленным данным, наиболее и одинаково часто опухоль локализовалась в головке и в хвосте, реже – в теле ПЖ.

В 65 наблюдениях было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли и/или ее метастазов. В соответствии с приведенной в главе I классификацией ВОЗ, НЭО ПЖ ранжированы по следующим категориям: высокодифференцированные НЭО G1 – 29 (44,6%), высокодифференцированные НЭО G2 – 31 (47,7%), и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы G3 – 5 (7,7%).

Таблица 8.

Распределение больных с НЭО ПЖ в зависимости от гормональной активности и степени злокачественности

Степень злокачественности	Гормональная активность			
	Функционирующие НЭО ПЖ		Нефункционирующие НЭО ПЖ	
	абс	%	абс	%
G1	27	49,1	2	20,0
G2	25	45,5	6	60,0
G3	3	5,5	2	20,0

При определении стадии НЭО ПЖ использована классификация, предложенная ENETS. Распределение НЭО ПЖ с учетом стадии представлено в табл. 9. Из таблицы следует, что у 13 (20%) больных на момент установления диагноза опухолевый процесс был распространенным, и соответствовал III и IV стадии заболевания.

Таблица 9.

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

Хирургическое вмешательство выполнено 63 пациентам, из них у 59 лечение было радикальным. В одном наблюдении была выполнена диагностическая лапаротомия, и, в связи с диссеминированным опухолевым процессом, случай был признан неоперабельным. В двух наблюдениях объем хирургического вмешательства ограничился биопсией: в одном случае произведена биопсия подмышечного лимфоузла, в другом – биопсия из фатерова сосочка при фиброгастроуденоскопии. В обоих случаях НЭО ПЖ верифицирована при ИГХ-исследовании. В одном случае была произведена экстирпация двух метастазов из печени удаленной ранее инсулинпродуцирующей НЭО ПЖ, которые явились причиной рецидива гиперинсулинизма и гипергликемического синдрома. Две НЭО ПЖ обнаружены на аутопсии.

Сопутствующие заболевания выявлены у 42 (64,6%) больных: гипертоническая болезнь – у 11 (16,9%), ишемическая болезнь сердца – у 9 (15,8%), хронический калькулезный холецистит – у 9 (13,8%), сахарный диабет 2 типа – у 5 (7,7%), хронический панкреатит – у 4 (6,2%), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – у 4 (6,2%), миома матки – у 3 (4,6%), многоузловой коллоидный зоб – у 2 (3,1%), железодефицитная анемия – у 2 (3,1%), гемангиомы печени – у 2 (3,1%), пигментный папиллярный невус кожи – у 1 (1,6%).

2.2. Методы исследования

Клинический анализ крови и общий анализ мочи выполнялись унифицированным методом в клинко-диагностической лаборатории МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (руководитель – профессор Шатохина С. В.)

Биохимические и гормональные исследования проводились в биохимической лаборатории МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (руководитель – профессор Тишенина Р. С.).

Уровень глюкозы в крови определяли на многоканальных биохимических анализаторах Backman Synchron (США) и SMA-1260 (США). Концентрацию инсулина и С-пептида в крови тестировали радиоиммунным методом, с помощью тест-наборов INSULIN IRMA и C-PEPTIDE RIA («Labodia», Швейцария). Уровень АКТГ, кортизола определяли радиоиммунным методом тест-наборами ELISA-АСТН «CISBIOInternatiol» (Франция), CORTISOL «Immunotech» (Чехия).

Образцы крови забирали из кубитальной вены с 8:00 до 9:00 часов утра, натощак, у больного в ортостазе, а в ходе пробы с голоданием у больного в клиностазе.

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

Рентгеноскопия и рентгенография, УЗИ, МСКТ и МРТ осуществлялись специалистами рентгенологического отделения МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (руководитель – д.м.н. Вишнякова М. В.).

Рентгенологические исследования органов грудной клетки проводили на рентгеновском генератор «EasyDiagnostEleva» фирмы «Philips» (Голландия).

Ультразвуковое сканирование выполняли аппаратами «Aloka-Prosound α 10», «Aloka-SSD-680» (Япония). Определяли локализацию опухоли в поджелудочной железе, ее размер, структуру, эхогенность, взаимоотношение с окружающими органами и анатомическими структурами. Оценивали лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства. Одновременно проводилась сонография надпочечников, щитовидной и околощитовидных желез.

Компьютерная томография брюшной полости выполнялась на компьютерном томографе «SomatomEmotion» («Siemens» Германия). Для детализации структуры выявленного образования применялась методика внутривенного болюсного контрастного усиления (урографин 40%-40 мл или урографина 76%-40 мл), с последующим выполнением аксиальных срезов и их реконструкцией в сагиттальных и фронтальных плоскостях. Ширина шага

сканирования составляла 5-5,5 мм, а толщина среза – от 2 до 5 мм. Оценивали структуру, плотность выявленного образования ПЖ, его взаимосвязь с окружающими органами, структуру печени и надпочечников, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Магнитно-резонансная томография выполнялась на томографе «InteraAchiva 3T» («Philips» Голландия) с напряженностью магнитного поля 0,5 Тл. В режиме МРХПГ изучались структура, плотностные характеристики выявленного образования ПЖ, его расположение по отношению к главному и добавочному панкреатическим протокам.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование проводилось в эндоскопическом отделении лечебно-реабилитационного центра Росздрава, эхоэндоскопом «GF-UE 160» («Olympus» Япония). Использовался датчик с частотой 5-10 МГц. Оценивались структура и эхогенность паренхимы ПЖ, при наличии опухоли – ее структура и эхогенность, соотношение с главным панкреатическим протоком, селезеночными сосудами, взаимосвязь с соседними органами, особенности кровоснабжения (при доплерографии).

Селективная ангиография верхней брыжеечной артерии и ветвей чревного ствола в крупноформатном и дигитальном вариантах осуществлялась на установках «Angiatron СМР» и «Tridors5S» («Siemens»), с использованием препаратов «Урографин» и «Омнипак-300».

Для интраоперационного ультразвукового исследования использовали аппарат «Accuvix» («Medison» Корея) с Т-образным датчиком, с частотой 5МГц. Целью исследования было определение опухоли поджелудочной железы, ее расположение, взаимоотношение с протоковой системой и крупными сосудами поджелудочной железы, расстояния от опухоли до поверхности железы.

Гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены в патологоанатомическом отделении МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (руководитель – профессор Казанцева И. А.). При гистологическом исследовании материал фиксировали в 10% растворе формалина, забуференном по Лилли при рН-7,4, с последующей заливкой в парафин по обычной методике. Серийные

срезы толщиной 3-5 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Для ИГХ-исследования материал фиксировали в 10% забуференном формалине, заливали в парафин, готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Далее срезы депарафинировали по стандартной схеме. ИГХ-исследование проводили по методу Sternberger L. A., с применением панели моно- и поликлональных антител, характеристики которых представлены в табл. 10.

Таблица 10.

**Использованные в работе иммуногистохимические
маркеры-антитела**

Антитела	Клон	Разведение	Фирма
Хромогранин А	LK2H10	RTU*	DAKO
Синаптофизин	27G12	1:200	Novocastra
Гастрин	Поликлональные	1:200	Novocastra
Инсулин	2D11-H5	1:150	Novocastra
Проинсулин	1G4	1:200	Novocastra
Глюкагон	Поликлональные	RTU*	DAKO
Соматостатин	Поликлональные	RTU*	DAKO
Панкреатический полипептид (PP)	Поликлональные	1:800	EuroDiagnos
Кальцитонин	Поликлональные	1:3	DAKO
Серотонин	5HT-H209	RTU*	DAKO
АКТГ	Поликлональные	RTU*	DAKO
PCNA	PC10	1:200	Novocastra

*RTU – готовые формы антител в рабочем разведении

Для демаскировки антигенных детерминант проводилась предварительная обработка срезов в микроволновом режиме (MW-processing). Срезы погружались в цитратный буфер (pH 6,0) и 2 раза по 5 минут обрабатывались в микроволновой печи при мощности 690 Вт по методике Shi S. R. и соавт., в модификации Гуревич Л. Е., Исакова В. А. Затем срезы охлаждались 20 минут при комнатной

температуре, после чего на срезы наносили первичные антитела и инкубировали 1-2 часа при комнатной температуре. На следующем этапе использовали растворы EnVision (anti-mouse и anti-rabbit) фирмы «ДАКО», которые наносились на 30-40 минут на срезы, тщательно отмытые в растворе буфера. В качестве проявляющей системы использовали раствор диаминобензидина – ДАВ+ фирмы «ДАКО», который наносился на срезы на 2-5 минут.

Использовались соответствующие позитивные и негативные контроли – иммунные и неиммунные сыворотки. Интенсивность ИГХ реакции оценивалась визуально под микроскопом. После достижения необходимой окраски, ядра клеток докрашивались гематоксилином Майера в течение 2-5 минут, затем срезы промывались в дистиллированной воде, погружались в проточную воду, в которую для получения щелочной среды добавляли несколько капель нашатырного спирта. Когда срезы приобретали синеватый оттенок, их извлекали и обезвоживали в батарее спиртов и ксилолов по стандартной схеме, после чего заключали в бальзам.

Учет экспрессии в клетках цитоплазматических маркеров (гормоны, нейроэндокринные маркеры, цитокератины, ЭМА и другие) проводился полуколичественным методом:

- а) отсутствие экспрессии – (0)
- б) слабая + (1+)
- в) умеренно выраженная ++ (2+);
- г) интенсивная +++ (3+)

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 мембранноцитоплазматическую

экспрессию PC 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. Общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения.

– безрецидивная выживаемость (DFS) рассчитывалась от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или последней явки больного. Безрецидивная выживаемость характеризует группу больных, достигших полной ремиссии, и определяет, какая часть больных, достигших полной ремиссии, имеет возможность прожить указанный срок без признаков возврата заболевания.

Для малых выборок и для типа распределения, отличающегося от нормального, достоверность различия средних оценивалась с помощью непараметрических критериев – медианного, Mann-Whitney U-test. 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. Меры 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% ($p < 0,05$).

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведенное исследование составило:

1. Результаты оценки исходного клинического статуса больных с НЭО ПЖ и клинической динамики в процессе лечения, а также данные лабораторных и инструментальных методов обследования этих больных;
2. Результаты сопоставительного анализа данных о гистологических и иммуногистохимических особенностях НЭО ПЖ, включая данные об экспрессии рецепторов к соматостатину;
3. Данные анализа ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения НЭО ПЖ.

3.1. Результаты клинико-лабораторной диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Несмотря на то, что клинические проявления функционирующих НЭО ПЖ известны достаточно давно, постановка синдромального диагноза и в настоящее время вызывает существенные трудности, чем и обусловлена несвоевременность клинической диагностики НЭО ПЖ. У пациентов, включенных в исследование, длительность заболевания от появления первых жалоб до постановки диагноза в среднем составила $3,8 \pm 0,6$ лет, с вариациями от 4 месяцев до 23 лет. При этом у больных с функционирующей НЭО ПЖ средняя продолжительность заболевания составила $4,6 \pm 0,6$ лет, и варьировала от 4 месяцев до 23 лет, а у пациентов с нефункционирующей НЭО ПЖ длительность заболевания варьировала от 4 месяцев до 8 лет, и в среднем составила $2,5 \pm 1,1$ года. Очевидное несоответствие продолжительности заболевания у пациентов с гормонально-активными и гормонально-неактивными НЭО, на наш взгляд, связано с различием в числе больных в этих группах.

Из 65 больных нашей клинической группы у 50 пациентов верифицирована инсулинома (76,9%). В числе этих 50 больных было 11 мужчин (22,0%) и 39 женщин (78,0%), в возрасте от 17 до 76 лет (средний возраст – 50,2±1,7 лет).

Анализ жалоб и клинических симптомов у пациентов с инсулиномой показал, что практически всегда болезнь манифестировала гипогликемическим синдромом, проявления которого многообразны (табл. 11).

Таблица 11.

Клинические проявления гипогликемического синдрома

Симптом	Число больных	
	абс.	%
Адренергические симптомы		
Тремор	10	25,0
Повышенная потливость	17	42,5
Чувство страха	5	12,5
Чувство голода	38	95,0
Тошнота	12	30,0
Ощущение внутренней дрожи	16	40,0
Повышение АД	3	7,5
Нейрогликопенические симптомы		
Нарушение сознания	38	95,0
Дезориентация в пространстве	6	15,0
Двоение в глазах	9	22,5
Головная боль	13	32,5
Слабость	36	90,0
Сонливость	8	20,0
Раздражительность	13	32,5
Нарушение памяти	19	47,5

Из таблицы следует, что наиболее частыми проявлениями ГС были слабость, потливость, чувство голода, дрожь в теле, приступы спутанности и нарушения сознания. Частота приступов, проявлявшихся спутанностью или потерей сознания, колебалась от 0,2 до 90 раз в месяц, в среднем 16,35±3,98 раз в месяц.

Для предотвращения и купирования ГС пациенты с инсулиномой вынуждены часто принимать пищу, поэтому у них, как правило, возникает алиментарное ожирение. Из 50 пациентов с инсулиномой у 36 (72,0%) было ожирение 1-3 степени, причем у 18 (36,0%) ожирение достигало 3 степени (ИМТ более 40 кг/м²).

Всем пациентам с целью клинической верификации гиперинсулинизма проводилась проба с голоданием, средняя продолжительность которой составила $20,8 \pm 2,7$ часов (максимальная продолжительность – 72 часа, минимальная – 4 часа). В ходе пробы с голоданием контролировали клиническое состояние и уровень в крови глюкозы, ИРИ, С-пептида, у 33 больных определен уровень кортизола на «высоте» пробы с голоданием.

У всех пациентов с органическим гиперинсулинизмом зафиксировано снижение гликемии натощак: среднее значение составило – $1,37 \pm 0,08$ ммоль/л (значения варьировали от 0,5 до 2,1 ммоль/л). При анализе средней продолжительности пробы с голоданием и среднего уровня глюкозы крови во время пробы не отмечено статистически значимой разницы. Тощаковый средний уровень ИРИ плазмы крови у больных с инсулиномами составил $277,9 \pm 49,3$ мкЕд/мл (норма – 20-160 мкЕд/мл), минимальное значение – 18 мкЕд/мл, максимальное – 1280 мкЕд/мл. Средний уровень С-пептида в плазме крови натощак составил $4,4 \pm 0,7$ нг/мл, с вариациями от 0,8 до 14,7 нг/мл (норма – 0,48-3,3).

В ходе пробы с голоданием повышение уровня кортизола крови отмечено у 15 из 35 больных (43,0%), среднее значение уровня кортизола крови составило $632,6 \pm 47,7$ нмоль/л (норма – 190-650 нмоль/л), максимальный показатель – 1457,0 нмоль/л, минимальный – 165,0 нмоль/л.

Результаты пробы с голоданием приведены табл. 12.

Таблица 12.

Уровень глюкозы, ИРИ, С-пептида, кортизола плазмы крови

у пациентов с инсулиномой (n=50)

Показатель	норма	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

Гастринпродуцирующая НЭО ПЖ по данным ИГХ верифицирована у 6 больных, но только у троих из них были жалобы и симптомы, характерные для гастриномы. По этой причине пациенты, не имевшие характерной симптоматики, отнесены нами к группе больных с нефункционирующими НЭО ПЖ.

Только в одном наблюдении отмечалась классическая клиника синдрома Золлингера-Эллисона – язва желудка, пенетрирующая в ПЖ. Продолжительность заболевания до установления правильного диагноза составила 9 лет, при том, что имело место тяжелое, не поддающееся медикаментозному лечению течение язвенной болезни, в том числе с неоднократными желудочными кровотечениями.

В другом наблюдении гастриномы ведущим клиническим проявлением гипергастринемии была диарея водянистого характера до 3-5 раз в сутки в течение 6 месяцев, сопровождающаяся снижением массы тела.

В третьем наблюдении гастринома манифестировала метастазами в надключичные лимфоузлы справа. Для иллюстрации неоднозначности клинических проявлений гастринпродуцирующих НЭО и сложностей их диагностики приводим это клиническое наблюдение.

Больная Я., 57 лет, поступила в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского 01.10.1999 г. (история болезни № 16172) с жалобами на наличие опухолевидного образования на шее справа.

Из анамнеза: считает себя больной с сентября 1999 года, когда самостоятельно обнаружила указанную опухоль. При УЗИ органов шеи выявлены узловые образования в обеих долях щитовидной железы, увеличенные, измененные лимфоузлы справа. При цитологическом исследовании биоптата из лимфоузла – подозрение на новообразование щитовидной железы, папиллярный вариант. 13.10.1999 года произведена тиреоидэктомия и футлярно-фасциальная лимфодиссекция справа. Гистологическое заключение № 20810/19, заключение: многоузловой

коллоидный зоб; в удаленных лимфоузлах имеется метастаз НЭО. Иммуногистохимическое исследование № 23042/47, заключение: клетки опухоли положительны к маркерам нейроэндокринной дифференцировки – хромогранину А и синаптофизину, слабopоложительны к гастрину. Однако при лучевой диагностике (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, РКТ органов грудной брюшной полостей) первичный очаг не выявлен. В течение 5 лет больная страдает язвенной болезнью желудка легкого течения.

В октябре 2001 года при плановом обследовании в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского при УЗИ органов брюшной полости выявлена опухоль головки ПЖ размером 4,8x4,8 см. Больная госпитализирована в Факультетскую хирургическую клинику им. Н. Н. Бурденко ММА им. И. М. Сеченова.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, конституция нормостеническая, кожа нормальной окраски и влажности, периферические лимфоузлы не увеличены. Вес 72 кг, рост 164 см. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 72 удара в мин. АД 130/85 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот не вздут, симметричен, участвует в дыхании, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Перитонеальных симптомов нет. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется, перкуторно границы печени и селезенки не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования: общий анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови, коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормы. Уровень гастрина в крови – 220,1 пг/мл (норма до 100), С-пептида 3,35 пмоль/мл (норма – 0,5-2,5), АКТГ – 257,0 пг/мл (норма – 0-90), уровень кортизола, инсулина, пролактина, гистамина, серотонина, ТТГ, Т4 св. в пределах нормы. Анализы суточной мочи: серотонин – 4,4 мкмоль/с (норма – 0,4-1,2), уровень гистамина, индолуксусной кислоты, адреналина, норадrenalина в пределах нормы.

При УЗИ в области крючковидного отростка поджелудочной железы определяется образование округлой формы, с четкими ровными контурами, однородной структуры, размером 4,8x4,8 см. Опухоль прилежит к нижней полой вене, просвет последней в месте прилегания не определяется.

По данным МРТ органов брюшной полости в проекции крючковидного отростка ПЖ определяется дополнительная мягкотканная изоэхогенная гомогенная структура размерами 75x46x53 мм, с четкими контурами, с низкоинтенсивной капсулой толщиной 1-1,5 мм. Образование поддавливает НПВ, но без инвазии, просвет ее прослеживается на всем протяжении. Брюшная аорта не расширена, справа и слева от аорты на уровне и несколько ниже почечных ножек имеются увеличенные лимфоузлы до 12 мм.

МРТ головного мозга, заключение: данных за органическую патологию гипофиза не получено.

14.11.2001 года произведена пункционная биопсия опухоли поджелудочной железы. По данным цитологического исследования (№ 7843/1870) нельзя исключить НЭО.

Целиакография, нижняя каваграфия, АСЗК, заключение: ангиографическая картина объемного образования головки ПЖ.

28.12.2001 года произведена операция: лапаротомия, панкреодуоденальная резекция, лимфаденэктомия из аортокавального пространства.

ИГХ исследование (№ 6640/22747-50): клетки опухоли положительны к маркерам нейроэндокринной дифференцировки – хромогранину А и синаптофизину, также положительны к гастрину, отрицательны к инсулину, глюкагону. Индекс пролиферации Ki-67 – 4%. Заключение: Высокодифференцированная гастринпродуцирующая НЭО ПЖ G2, T3N1M1.

Заключительный диагноз: Высокодифференцированная гастринпродуцирующая НЭО ПЖ G2, T3N1M1. Метастазы в лимфоузлы аортокавального пространства, отдаленные метастазы в лимфоузлы.

Таким образом, в приведенном случае гастринпродуцирующая НЭО ПЖ манифестировала метастазом в надключичный лимфоузел справа. При цитологическом исследовании биопсированного лимфоузла ошибочно установили метастаз папиллярного рака щитовидной железы. И только ИГХ-исследование биоптата лимфоузла позволило верифицировать метастазы НЭО. Тем не менее, в течение последующих 2 лет, применяя такие методы лучевой диагностики, как УЗИ и РКТ, не удавалось выявить первичный опухолевый очаг.

В одном из наблюдений НЭО ПЖ без клинических проявлений впоследствии с помощью ИГХ-исследования верифицирована АКТГ-продуцирующая опухоль ПЖ. НЭО манифестировала клинической картиной механической желтухи – иктеричность склер и зуд кожных покровов. В то же время, несмотря на высокий уровень экспрессии опухолевыми клетками антител к АКТГ, клинических проявлений синдрома Кушинга не было. Возможно, это связано с дефектом структуры и функции вырабатываемого опухолевыми клетками «эктопического» АКТГ. Данное наблюдение тоже отнесено нами к числу нефункционирующих НЭО ПЖ.

В другом случае АКТГ-продуцирующей НЭО ПЖ была развернутая клиника адреногиперкортицизма. Тем не менее, несмотря на яркие клинические проявления, своевременная диагностика оказалась затруднительной. Приводим это наблюдение.

Больная Г., 52 лет, обратилась в клинику эндокринной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского 18.10.2007 года с жалобами на изменение внешности, увеличение массы тела, повышение АД, общую и мышечную слабость, периодические ноющие боли в ногах, головокружение.

Из анамнеза: считает себя больной с 1998 года, когда стало эпизодически повышаться АД. За медицинской помощью не обращалась, гипотензивные препараты не принимала. С начала 2007 года отмечала увеличение массы тела, изменение внешности (округлое лицо, покраснение щек, увеличение живота), постоянную артериальную гипертензию. В августе 2007 года госпитализирована в ЦРБ по месту жительства, где проведены рутинные лабораторные исследования, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной полости. Выявлена опухоль забрюшинного пространства неясной локализации, гипергликемия, заподозрен синдром Кушинга.

При осмотре: состояние тяжелое. Температура тела – 37,8 С. Больная заторможена, сонлива. Очаговой неврологической симптоматики нет. Лицо одутловатое, матронизм. Кожа смуглая, сухая, с шелушением, гиперпигментация кожных складок на ладонях. Избыточно развитая подкожная жировая клетчатка распределена по кушингоидному типу. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. ЧСС – 86 ударов в минуту, АД – 140/90 мм рт. ст. Живот умеренно вздут, симметричен, участвует в дыхании, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает на 4 см из под реберной дуги, асцита нет. Перитонеальных симптомов нет. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования: общий анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормы. Отмечается гипокалиемия 2,6 ммоль/л (норма – 4-5,2), гипергликемия 18,0 ммоль/л (норма – 3,3-5,9). Уровень гормонов крови: АКТГ – 347,0 пмоль/л (норма – 0,8-11), кортизол (9 утра) – 1609 (норма – 190-650), ТТГ, пролактин, альдостерон, АРП в пределах нормы.

При УЗИ органов брюшной полости в забрюшинном пространстве справа определяется образование 60x46x38 мм, предположительно исходящее из головки ПЖ, или из двенадцатиперстной кишки, или брыжейки тонкой кишки; не исключается внеорганный локализация опухоли; надпочечники увеличены в размерах (справа – 23x16 мм, слева – 22x33 мм), отмечается свободная жидкость вокруг печени.

Проводилась коррекция гормонально-метаболических и электролитных нарушений, антибактериальная и антимикотическая терапия, но состояние больной ухудшалось: прогрессировала общая и мышечная слабость, появились одышка, давящие боли в грудной клетке и в области сердца, кровянистые выделения из влагалища.

Заключение консилиума (23.11.2007): АКТГ-эктопированный синдром Кушинга, обусловленный злокачественной опухолью ПЖ, метастазы в легкие, декомпенсированный сахарный (стероидный) диабет, симптоматическая артериальная гипертензия. С учетом тяжести состояния, обусловленной сердечно-легочной недостаточностью, и распространенностью опухолевого процесса хирургическое лечение не показано, рекомендована симптоматическая терапия.

26.11.2007 года больная переведена в ЦГБ РАМН. Через несколько часов состояние больной значительно ухудшилось, появилась одышка в покое, чувство нехватки воздуха, слабость, потливость. Реанимационные мероприятия не дали эффекта, в тот же день констатирована смерть.

Аутопсия (ЦКБ РАМН), заключение: в головке ПЖ – опухоль с четкими границами 10x7x5 см, плотной консистенции, желтого цвета, прорастает в прилежащую жировую клетчатку, оттесняет стенку двенадцатиперстной кишки, суживает ее просвет, но не прорастает в стенку; в правой доле печени – два белесоватых узелка диаметром 1,5 и 1 см; у чревного ствола желтовато-белесоватый лимфатический узел размером 1,5x2 см; в долевых, сегментарных и субсегментарных ветвях легочной артерии, в правой подколенной вене – множественные тромбы, связанные со стенкой сосудов и обтурирующие их просвет; в легких – очаги инфаркта: справа – 5x5x6 см, слева – 3x3x4 см; в верхнем полюсе правой почки – желтовато-белесоватый узел размером 1,5 см, в нижнем полюсе левой почки – аналогичный узел 2 см; правый надпочечник – 2x1,5x1 см; левый – 5x3x1,5 см.

Патологоанатомический диагноз: АКТГ-эктопированный синдром Кушинга; высокодифференцированная НЭО ПЖ, рТ3N1aM1 (печень, почки); гиперплазия коры надпочечников; тромбоз правой подколенной вены; массивная тромбоэмболия долевых, сегментарных, субсегментарных ветвей легочной артерии; геморрагический инфаркт обоих легких.

Гистологическое и ИГХ исследование (МОНИКИ), заключение: опухоль альвеолярного строения из мелких мономорфных клеток с гиперхромными ядрами и узкой цитоплазмой; метастазы в печени аналогичного строения. При ИГХ исследовании положительная реакция клеток опухоли с маркерами нейроэндокринной дифференцировки антителами к синаптофизину, хромогранину А, CD56, а также к АКТГ. Средний индекс пролиферации опухолевых клеток – 9%. Левый надпочечник: диффузная гиперплазия коры с небольшим

числом светлых клеток, клубочковая зона резко истончена, мозговое вещество выражено слабо. Правый надпочечник: многочисленные кальцификаты, нарушение архитектоники. В гиперплазированной коре обоих надпочечников наблюдается очаговая экспрессия цитокератинов широкого спектра и виментина.

Заключительный диагноз: высокодифференцированная АКТГ-секретирующая НЭО ПЖ G2, pT3N1aM1 (печень, почки).

В приведенном наблюдении у больной в течение нескольких лет отмечалась артериальная гипертензия и сахарный диабет, однако, целенаправленное обследование не проводилось. Диагноз АКТГ-эктопированного синдрома был поставлен прижизненно, на терминальной стадии заболевания, несмотря на то что опухоль прогрессировала медленно, на что указывает невысокая пролиферативная активность опухолевых клеток и большой размер опухоли.

В единственном наблюдении соматостатиномы опухоль манифестировала клинической картиной механической желтухи (желтушность, зуд кожных покровов, иктеричность склер, ахоличный стул), развившейся вследствие сдавления опухолью головки ПЖ, дистального отдела холедоха и нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Диагноз верифицирован при ИГХ исследовании опухоли.

Группа пациентов с нефункционирующими НЭО ПЖ представлена 10 наблюдениями (15,4% от общего числа НЭО ПЖ). Женщин было 9, мужчина один. Возраст пациентов варьировал от 39 до 76, в среднем составил $56,1 \pm 4,4$ лет.

В большинстве случаев (60,0%) больные предъявляли неспецифические жалобы, послужившие поводом к обследованию, в результате которого и была выявлена опухоль в ПЖ. Наиболее частые жалобы пациентов с нефункционирующими НЭО ПЖ: боль в верхних отдела живота – 5 (50,0%), слабость – 3 (30,0%), тошнота – 3 (30,0%). В двух случаях отмечено снижение массы тела и повышение температуры тела до 39°C . 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.

Несмотря на довольно высокую диагностическую точность сывороточного уровня хромогранина А, возможности его определения до настоящего времени остаются ограниченными. В нашем исследовании уровень хромогранина А определен до операции только у 9 больных (все с инсулиномой), и его повышение в 2-11 раз по сравнению с верхней границей референсных значений отмечено только у 3. Среднее значение уровня хромогранина А в сыворотке крови в этих 9 наблюдениях составило $45,20 \pm 23,04$ Ед/л, с колебаниями от 8,4 до 208,8 Ед/л (норма – 2-18 Ед/л). У всех пациентов с повышенным содержанием хромогранина А верифицированы высокодифференцированные инсулинпродуцирующие НЭО G1, которые не выходили за пределы поджелудочной железы. Метастазы также не были обнаружены.

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 соматостатинпродуцирующей 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 высокодифференцированной инсулинпродуцирующей 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 печень, 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 гастринпродуцирующей 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 инсулинпродуцирующие НЭО ПЖ) уровень 5-ГИУК был в пределах референсных значений. У пациентки после комплексного лечения низкодифференцированной соматостатинпродуцирующей НЭК ПЖ G3 (ПДР + 6 курсов полихимиотерапии) отмечен повышенный уровень экскреции 5-ГИУК до 109 мкмоль/с (норма – до 53 мкмоль/с).

3.2. Результаты топической диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Важным этапом обследования больных мы считаем топическую диагностику, целью которой является установление наличия опухоли, уточнение ее локализации, и оценка таких характеристик опухоли, как взаимоотношение с окружающими органами и структурами, ее распространенность.

Первоначальным методом топической диагностики в большинстве наблюдений было транскутанное УЗИ брюшной полости (рис. 1). Это исследование примерно в половине случаев позволило установить наличие опухоли ПЖ, ее размеры, отношение к прилежащим органам, а также выявило метастазы в печени и забрюшинном пространстве. Так, из 56 пациентов с помощью 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. Сонографическая картина НЭО ПЖ характеризовалась объемным образованием округлой формы, с низкой эхогенностью, неоднородной структурой, ровными, четкими контурами. 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: небольшие размеры опухоли, локализация опухоли в хвосте ПЖ, избыточное развитие у пациентов жировой клетчатки. Так, ИМТ у пациентов с недиагностированными НЭО ПЖ

колебался от 25 до 50 и 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). Не обнаруженные при УЗИ НЭО ПЖ были менее 2,5 см. При этом 54,2% недиагностированных опухолей локализовались в хвосте ПЖ. Таким образом, согласно полученным данным, чувствительность УЗИ при топической диагностике НЭО ПЖ составила 57,1%.

Эндоскопическое УЗИ (рис. 2) проведено 13 больным, опухоль ПЖ обнаружена в 12 случаях. Чувствительность метода составила 92,3%. Как при чрескожном УЗИ эндоскопическая процедура УЗИ фиксировала те же характеристики ПЖ: округлую форму, ровные и четкие контуры, пониженную эхогенность и неоднородность структуры. Диаметр выявленных образований варьировал от 0,8 см до 2,5 см. При ЭУЗИ важным было не только определение наличия новообразования в ПЖ, его размеров и структуры, но и его взаимосвязь с главным панкреатическим протоком и сосудами селезенки.



Рис. 1. УЗИ брюшной полости. Продольное сканирование. В проекции головки ПЖ, деформируя ее передний контур, определяется гипозоногенное образование с неровными нечеткими контурами, размерами 29x21 мм (гистологически: инсулинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль – инсулинома).



Рис. 2. ЭУЗИ. На границе тело/хвост ПЖ определяется гипоехогенное образование с четкими ровными контурами, размерами 11х9 мм (гистологически: инсулинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль – инсулинома).

В одном наблюдении опухоль, выявленная при РКТ и МРТ, не была диагностирована при ЭУЗИ. Анализ этого ложноотрицательного результата показал, что во время исследования опухоль была заподозрена, однако расценивалась как изгиб селезеночной артерии. Важно отметить, что в 2 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 (рис. 3, 4) проведена 48 больным, опухоль ПЖ выявлена у 37. Большинство обнаруженных с помощью РКТ опухолевых образований ПЖ имели округлую или овальную форму, хорошо накапливали контрастное вещество в артериальную фазу контрастного усиления, демонстрировали как однородную, так и неоднородную структуру. 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. Не выявленные при РКТ НЭО ПЖ с одинаковой частотой локализовались в головке, теле и хвосте, размер их не превышал 2,2 см. Таким образом, информативность РКТ больше зависела от размера опухоли и в меньшей степени от ее локализации в железе. Помимо первичной опухоли в ПЖ у 5 пациентов

выявлены метастазы в печень (также диагностированные при УЗИ), у 3 – метастазы в регионарные лимфоузлы. Чувствительность РКТ при топической диагностике НЭО ПЖ составила 75,2%.

Данные, полученные при РКТ, не всегда трактовались однозначно. К примеру, в одном из наблюдений опухоль головки ПЖ, выявленную с помощью РКТ, ошибочно расценили как новообразование, исходящее из стенки двенадцатиперстной кишки. У этой пациентки с помощью ИГХ-исследования верифицировали нефункционирующую НЭО ПЖ. В другом случае данные РКТ альтернативно трактовали либо как лимфому задней стенки желудка, прорастающую в ПЖ, либо как язву задней стенки желудка, с пенетрацией в ПЖ. В итоге с помощью ИГХ-исследования верифицирована гастринпродуцирующая НЭО ПЖ высокой степени злокачественности.



Рис. 3. КРТ брюшной полости. В паренхиме хвоста ПЖ определяется дополнительное образование округлой формы, интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу контрастного усиления, размером 13х14 мм (гистологически: инсулинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль – инсулинома).



Рис. 4. РКТ брюшной полости. В паренхиме тела ПЖ определяется дополнительное образование округлой формы, интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу контрастного усиления, размером 22х20 мм (гистологически: инсулинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль – инсулинома).

МРТ выполнена 14 пациентам, у 11 обнаружена опухоль ПЖ (рис. 5). 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. Таким образом, наибольшее значение для диагностики НЭО ПЖ при МРТ имел размер опухоли. Чувствительность МРТ при топической диагностике НЭО ПЖ по данным наших исследований достигает 78,6%.



Рис. 5. МРТ брюшной полости (режим МРХПГ). В хвосте ПЖ определяется объемное образование округлой формы, с четкими контурами размером 15 мм (гистологически: инсулинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль – инсулинома).

Ангиография ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии проведена 14 пациентам, опухоль ПЖ обнаружена в 9 случаях (64,2%). Селективная артериография определяет НЭО ПЖ в виде зоны гипervasкуляризации, с задержкой контрастного вещества в паренхиматозной фазе. В одном исследовании получен ложноположительный результат – по данным ангиографии опухоль располагалась в головке ПЖ, однако интраоперационная ревизия выявила новообразование в теле ПЖ.

В рамках нашего исследования два случая НЭО ПЖ обнаружены при фиброгастродуоденоскопии, при этом в одном наблюдении новообразование трактовалось как опухоль фатерова сосочка.

3.3. 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 ПДР. В одном наблюдении нефункционирующей НЭО ПЖ пришлось ограничиться диагностической лапаротомией, так как при ревизии выявлено тотальное поражение ПЖ опухолью, прорастание стенки желудка, множественные метастазы в печень и в лимфоузлы в воротах селезенки. У одной больной, у которой ранее была удалена инсулинпродуцирующая 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 гастринпродуцирующая НЭК ПЖ G3. В другом наблюдении нефункционирующая НЭО ПЖ G2 была верифицирована при ИГХ-исследовании биоптата из фатерова сосочка.

При выборе объема операции НЭО ПЖ учитывались следующие критерии: локализация опухоли, ее размер, глубина залегания в паренхиме железы, соотношение с главным панкреатическим протоком и крупными сосудами, предполагаемый злокачественный потенциал опухоли, распространенность опухолевого процесса (табл. 13; рис. 6).

Таблица 13.

Объем выполненных операций

Объем операции	Число больных	
	абс.	%
Панкреатодуоденальная резекция	4	6,3
Дистальная резекция поджелудочной железы	16	25,4
Энуклеация опухоли	39	61,9
Удаление mts печени	1	1,6
Биопсия подмышечного лимфоузла	1	1,6
Биопсия опухоли	2	3,2

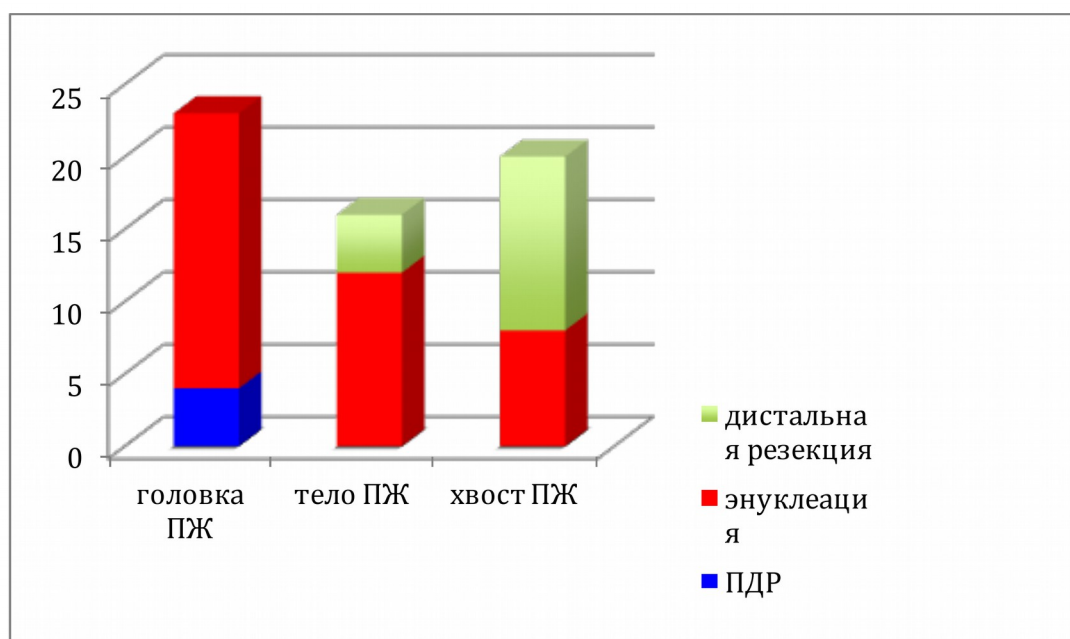


Рис. 6. Объем операции с учетом локализации опухоли

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.

Вовлечение в опухолевый процесс смежных анатомических структур, а также непосредственное расположение опухоли с сосудами селезенки, диктовали

необходимость выполнения комбинированных операций. В рамках нашего исследования комбинированные операции выполнены 7 (11,1%) пациентам. В двух наблюдениях была отмечена инвазия опухоли ПЖ в селезеночную вену, поэтому потребовалась спленэктомия. И в остальных 5 случаях НЭО ПЖ также произведена спленэктомия в связи с травматизацией сосудов селезенки при удалении опухоли, которая тесно прилежала к сосудам.

Симультантные операции выполнены 5 (7,9%) пациентам. Наиболее часто симультантные операции нами проведены по поводу хронического калькулезного холецистита (4 наблюдения). Одной пациентке выполнена энуклеация НЭО ПЖ и гистерэктомия в связи с большой миомой.

Следует отметить, что трем больным с НЭО ПЖ потребовались повторные хирургические вмешательства в связи с тем, что опухоль не была найдена в ходе интраоперационной ревизии. У одной пациентки с клиническими и лабораторными признаками органического гиперинсулинизма были проведены 3 безуспешных ревизии органов брюшной полости. Важно отметить, что при помощи транскутанного УЗИ, как единственно доступного в то время метода, опухоль также не выявлялась. И только во время четвертой лапаротомии, предпринятой через 17 лет после первой операции, удалось обнаружить и удалить опухоль размером 1,5 см, располагавшуюся в хвосте поджелудочной железы.

В другом случае причиной повторной операции стал рецидив органического гиперинсулинизма через 20 лет после удаления инсулинпродуцирующей НЭО ПЖ. При этом УЗИ и КРТ органов брюшной полости, а также предпринятая интраоперационная ревизия ПЖ, опухоль не выявили. В дальнейшем у этой пациентки с помощью УЗИ и КРТ в печени обнаружены инсулинпродуцирующие метастазы.

В третьем случае в удаленном участке головки ПЖ, принятом за новообразование, послеоперационное гистологическое исследование выявило изменения, характерные для хронического панкреатита. Через 6 лет этой пациентке выполнена повторная операция и успешно удалена инсулинпродуцирующая опухоль головки ПЖ размером 2 см.

В связи со сложностью топической диагностики НЭО ПЖ вследствие, как правило, небольших размеров опухоли или возможности наличия множественных образований в ПЖ, важнейшим этапом операции является ИОУЗИ. Этот метод позволяет не только определить точную локализацию опухоли, но также оценить близость ее расположения по отношению к главному панкреатическому протоку и крупным сосудам, что позволяет выбрать оптимальный доступ и объем операции. Значимость ИОУЗИ при операциях по поводу НЭО ПЖ иллюстрирует следующее наблюдение.

Больная А., 37 лет, обратилась в клинику эндокринной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского 09.06.2011 года с жалобами на внезапно возникающие приступы слабости, сопровождающиеся потливостью, внутренней дрожью.

Из анамнеза: считает себя больной с февраля 2011 года, когда впервые появились указанные жалобы с периодичностью 1 раз в 3-4 дня. Определен уровень глюкозы крови во время одного из подобных приступов – 2,2 ммоль/л (норма – 3,3-5,9). В апреле 2011 года пациентка госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии МОНИКИ для обследования и определения тактики лечения.

Во время обследования при УЗИ органов брюшной полости выявлено образование в хвосте ПЖ (изоэхогенное с ровными нечеткими контурами до 2 см в диаметре). По данным МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным мультифазным исследованием (промовист 10 мл) в хвосте ПЖ определяется образование размерами 23x24x21 мм, неоднородно-гипоинтенсивного МР сигнала, с тонким гиперинтенсивным ободком, более достоверно визуализирующееся при отсроченной фазе исследования. По данным ЭУЗИ ПЖ нельзя исключить очаговое поражение хвоста ПЖ.

Проведена 72-часовая проба с голоданием с отрицательным результатом (гликемия в пределах 2,7-5 ммоль/л). Также определены специфические показатели НЭО: уровень хромогранина А в сыворотке крови – 19,9 Ед/л (норма 2-18), уровень 5-ГИУК суточной мочи – 24 мкмоль/с (норма до 53).

При осмотре: общее относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Кожа обычной окраски, умеренной влажности. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. ЧЧС – 78 ударов в минуту, АД – 100/75 мм рт. ст. Живот не вздут, симметричен, участвует в дыхании, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень в положении лежа на спине не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Данные рутинных лабораторных методов исследования: клинический анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови, коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормы.

30.06.2011 года предпринята операция. Под эндотрахеальным наркозом произведена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии: печень не увеличена, очаговых образований в паренхиме не определяется, желчный пузырь не увеличен, конкрементов в его просвете нет. Вскрыта сальниковая сумка по большой кривизне желудка, рассечена париетальная брюшина по верхнему и нижнему краю ПЖ, мобилизованы ее хвост и тело. При пальпации железы опухоль, определяемая при МРТ и эндосонографии, не обнаружена. Произведено интраоперационное УЗИ, при котором на границе тела и хвоста ПЖ выявлен очаг размерами 20x18 мм, неоднородной гипоизоэхогенной структуры с тонким гипоэхогенным ободком. Произведена резекция ПЖ на уровне головка-тело.

Заключение гистологического и ИГХ исследований (№25814/25): фокальный незидиобластоз и микроаденоматоз эндокринных островков ПЖ. Нарушение нормальной пропорции островковых клеток в виде дефицита А-клеток на фоне резкого увеличения числа Д-клеток.

В послеоперационном периоде уровень глюкозы крови 4,8-5,2 ммоль/л (норма – 3,3-5,9). Приступы слабости, потливости, дрожи прекратились и на протяжении 10 месяцев после операции не возникали.

Этот пример иллюстрирует не только целесообразность, но и необходимость применения ИОУЗИ при операциях по поводу НЭО ПЖ. Несмотря на то, что по данным УЗИ, ЭУЗИ и МРТ опухоль была локализована в хвосте ПЖ, на операции пальпаторно определить ее не удалось. При ИОУЗИ обнаружен фокальный незидиобластоз и микроаденоматоз в одном из участков поджелудочной железы.

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 26 (41,3%) из 63 больных, которым было произведено хирургическое вмешательство. Наиболее частым осложнением был острый панкреатит – 12 случаев (46,2%). Деструктивный панкреатит с формированием наружного панкреатического свища развился у 4 (15,4%) больных, из них у 3 после энуклеации опухоли. Этот факт подтверждает более высокий риск повреждения протоковой системы ПЖ во время выделения опухоли при ее близком расположении к протоку. Так, 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. Деструктивный панкреатит с формированием оментобурсита развился 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%). Характер осложнений представлен в табл. 14.

Таблица 14.

Послеоперационные осложнения

Операция	Энуклеация опухоли головки ПЖ		Энуклеация опухоли тела и хвоста ПЖ		Дистальная резекция ПЖ		ПДР		Экстирпация метастазов печени		Всего осложнений	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Осложнения												
Острый панкреатит	2	7,7	4	15,4	6	-	-	-	-	-	12	46,2
Фистула	1	3,9	2	7,7	1	3,9	-	-	-	-	4	15,4
Оментобурсит	-	-	-	-	2	7,7	1	3,9	-	-	3	11,5
Перитонит	-	-	-	-	-	-	2	7,7	-	-	2	7,7
Нагноение п/о раны	-	-	-	-	1	3,9	1	3,9	-	-	2	7,7
ДВС	-	-	-	-	1	3,9	-	-	-	-	1	3,9
Стрессовые язвы ЖКТ	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,9	1	3,9
Реактивный гидроторакс	1	3,9	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,9

Согласно данным исследования наименьшее число послеоперационных осложнений наблюдалось после энуклеации опухоли ПЖ. Так, после энуклеации образования головки ПЖ послеоперационные осложнения были отмечены в

21,1%. При выполнении ПДР послеоперационные осложнения наблюдались в 100%. При расположении опухоли в теле и в хвосте ПЖ послеоперационные осложнения после энуклеации наблюдались в 30,0%, после дистальной резекции поджелудочной железы – в 68,8% (табл. 15).

При расположении опухоли в головке ПЖ осложнения наблюдались в 8 (30,8%) случаях, в теле – в 8 (30,8%), при локализации опухоли в хвосте – в 10 (38,5%).

Таблица 15.

**Частота послеоперационных осложнений
в зависимости от объема операции**

Объем операции	Количество операций		Количество 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
Экстирпация метастазов печени	1	1,7	1	100

Следует отметить, что точная топическая диагностика НЭО ПЖ на дооперационном этапе способствовала снижению частоты послеоперационных осложнений практически в 2 раза. Так, 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%. Высокий процент послеоперационных осложнений объясняется большей травматизацией паренхимы железы при ее мобилизации и поиске опухоли. В то время как полученные при дооперационной топической диагностике данные о расположении опухоли, ее взаимоотношении с главным панкреатическим протоком и сосудами селезенки позволяют выбрать наиболее оптимальный и безопасный доступ.

Избыточная масса тела пациента также влияла на течение послеоперационного периода. ИМТ пациентов, у которых в послеоперационном периоде развились осложнения, колебался от 25 до 55, и 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 шести больным (9,5%) проведена релапаротомия. Минимально инвазивные процедуры под контролем методов лучевой диагностики выполнены в послеоперационном периоде двум (3,2%) пациентам (рис. 7).



Рис. 7. Чрездренажная фистулография с использованием контрастного вещества (урографин 40%) на 7 сутки после операции.

После операции умерли 5 больных, 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 43 больных (табл. 16). Одиннадцать пациентов выбыли из под нашего наблюдения, 2 – умерли от неизвестных причин или причин, не связанных с НЭО ПЖ. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения НЭО ПЖ

рассмотрены отдельно, применительно к функциональным и морфологическим характеристикам опухолей.

Таблица 16.

Отдаленные результаты хирургического лечения НЭО ПЖ

Группа пациентов	Живы, без прогрессии заболевания	Живы, прогрессия заболевания	Смерть от прогрессии заболевания	Смерть от п/о осложнений	Причина смерти не известна	Выбыли из под наблюдения
Инсулин-продуцирующая НЭО ПЖ G1	18	1	1	2	1	4
Инсулин-продуцирующая НЭО ПЖ G2	13	2	-	3	-	5
Инсулин-продуцирующая НЭО ПЖ G3	-	-	1	-	-	-
Гастрин-продуцирующая НЭО ПЖ G2	1	1	-	-	-	-
Соматостатин-продуцирующая НЭО ПЖ G3	1	-	-	-	-	-
Нефункционалирующие НЭО ПЖ G1	-	-	-	-	-	2
Нефункционалирующие НЭО ПЖ G2	4	-	-	-	1	-
Нефункционалирующие НЭО ПЖ G3	1	-	-	-	-	-

Из 27 больных, у которых с помощью ИГХ-исследования верифицирована высокодифференцированная инсулинпродуцирующая НЭО ПЖ G1, результаты хирургического лечения в сроки от 3 до 195 месяцев изучены у 19 пациентов. Восемнадцать больных живы, у них не отмечено клинических признаков рецидива гиперинсулинизма и рецидива опухоли. У одной больной через 20 лет после удаления высокодифференцированной инсулинпродуцирующей НЭО ПЖ G1, возобновились приступы гипогликемии вследствие метастазов НЭО в печень.

Причиной смерти одной больной из этой группы через 3 месяца после операции стала гипогликемическая кома. На аутопсии в головке ПЖ была выявлена инсулинпродуцирующая опухоль. В этом случае был удален фрагмент ПЖ с изменениями, характерными для хронического панкреатита, который во время операции был ошибочно принят за инсулиному. Причина смерти еще одного пациента неизвестна. У одного больного НЭО ПЖ была выявлена на аутопсии. Двое пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде от

развившихся осложнений. Четверо больных данной группы выбыли из-под нашего наблюдения.

Из 22 пациентов, у которых с помощью ИГХ-исследования верифицирована высокодифференцированная инсулинпродуцирующая НЭО ПЖ G2, трое умерло в раннем послеоперационном периоде. У двоих причиной смерти стала полиорганная недостаточность на фоне послеоперационных осложнений, у одной больной – сердечная недостаточность. Четверо больных этой группы выбыли из-под нашего наблюдения. У 15 больных изучены отдаленные результаты хирургического лечения в сроки от 5 до 206 месяцев. Из них 13 живы, данных о рецидиве опухоли нет. У двух пациенток (13,3%) этой группы отмечен рецидив опухоли. У одной пациентки через 6 лет после дистальной резекции ПЖ возобновились гипогликемические приступы, но больная выбыла из-под нашего наблюдения. Еще у одной больной рецидив гиперинсулинизма развился через 2 года после операции, причиной которого были метастазы инсулинпродуцирующей НЭО в печень. Через 2 года пациентка погибла в гипогликемической коме.

Больная с низкодифференцированной инсулинпродуцирующей НЭО ПЖ G3 умерла через 6 месяцев после хирургического лечения от прогрессирования заболевания.

Два пациента с высокодифференцированной гастринпродуцирующей НЭО ПЖ G2 живы после хирургического лечения в сроки от 63 до 118 месяцев. У одной из них спустя 6 месяцев УЗИ органов брюшной полости показало наличие метастазов в печени. На момент завершения исследования больная жива, но, несмотря на терапию пролонгированными аналогами соматостатина, по данным методов лучевой и лабораторной диагностики отмечается прогрессия заболевания. Один пациент с низкодифференцированной гастринпродуцирующей НЭО ПЖ G3 умер от прогрессирования заболевания через 4 месяца после установления диагноза, от хирургического лечения было принято отказаться вследствие распространенности опухолевого процесса.

Больная с низкодифференцированной соматостатиномой G3 жива спустя 25 месяцев после операции, без признаков рецидива опухоли по данным УЗИ и РКТ.

Однако у этой больной повышен уровень серотонина в плазме крови и остается высоким содержание 5-ГИУК в суточной моче.

Причиной смерти больной с высокодифференцированной АКТГ-секретирующей НЭО ПЖ G2 через 1,5 месяца после установления диагноза была сердечно-легочная недостаточность, обусловленная гормонально-метаболическими и электролитными нарушениями, связанными с адреногиперкортицизмом. Хирургическое лечение этой пациентке не проводилось вследствие распространенности опухолевого процесса.

Из 10 пациентов группы нефункционирующих НЭО ПЖ, результаты хирургического лечения прослежены у 8 в сроки от 55 до 204 месяцев. Двое больных с нефункционирующими НЭО ПЖ G1 выбыли из под наблюдения. Из 6 пациентов, у которых по данным ИГХ-исследования верифицирована высокодифференцированная НЭО ПЖ G2, один пациент умер через 4 года после операции, причина смерти неизвестна. Живы 4 больных, признаков рецидива опухоли у них не выявлено. У одного больного НЭО ПЖ была выявлена на аутопсии. В 2 наблюдениях из 10, по данным ИГХ-исследования, установлена низкодифференцированная НЭО ПЖ G3. Одна пациентка жива, данных за рецидив опухоли у нее нет. Другая пациентка умерла от прогрессирования опухоли через 10 месяцев после установления диагноза. Этой больной хирургическое лечение не проводилось из-за распространенности опухолевого процесса.

Таким образом, рецидив или метастазы НЭО ПЖ в печень отмечены у 5 больных в сроки от 6 месяцев до 20 лет после радикального хирургического лечения.

3.4. Морфологические и гистохимические характеристики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Гистологическое и ИГХ-исследование удаленной опухоли выполнено в 59 случаях радикальной операции по поводу НЭО ПЖ, в трех случаях диагноз установлен на основе диагностических биопсий, в одном – на основании исследования удаленных метастазов из печени, в остальных – на основе гистологического исследования аутопсийного материала.

Макроскопически НЭО ПЖ представляли собой мягкое (паренхиматозное) или плотно-эластичное образование, обычно отделенное от окружающей паренхимы ПЖ тонкой или выраженной фиброзной псевдокапсулой (рис. 8).



Рис. 8. Макропрепарат. Инсулинома поджелудочной железы

Цвет варьировал от вишнево-красного, в случаях паренхиматозных опухолей, до светло-желтого, желтого или серовато-желтого, если в структуре опухоли преобладала строма.

Размер НЭО ПЖ колебался от 0,8 до 10 см, в среднем – $2,3 \pm 1,8$ см. Средний размер функционирующих НЭО – $2,1 \pm 1,8$ см, нефункционирующих – $4,5 \pm 1,2$ см.

Часто при микроскопическом исследовании псевдокапсула была неполной, в отдельных участках опухоли она отсутствовала вследствие локальной инвазии опухоли в окружающую паренхиму ПЖ. В опухолях небольших размеров капсула

нередко отсутствовала. Капсулы не было и в тех случаях, когда опухоль росла в виде отдельных островков, тяжей, и образований причудливой формы, что отмечалось в заключении как «мультифокальный тип роста». Вместе с тем только отсутствие капсулы и локальная инвазия опухоли в паренхиму ПЖ не может служить критерием инвазивного потенциала НЭО ПЖ.

При микроскопическом исследовании (рис. 9 а, б, в, г) 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. В нефункционирующих опухолях чаще, чем в функционирующих, отмечен ангиоматозный тип строения.

Солидный вариант строения НЭО ПЖ характеризуется повышенной клеточностью с минимальным количеством стромы. Редким вариантом солидного строения был «островковоподобный» тип, при котором элементы опухоли росли в виде крупных островков, расположенных в обильной строме. Этот тип строения наблюдался и при мультифокальном росте – когда полностью отсутствовала капсула и солидные комплексы опухоли на достаточно большом протяжении инвазировали паренхиму ПЖ. Опухоли ациноподобного (дольчатого) строения встречались редко.

Повышенная клеточность опухолей коррелировала с высокой функциональной активностью, поскольку клетки обычно содержат очень много эндокринных гранул.

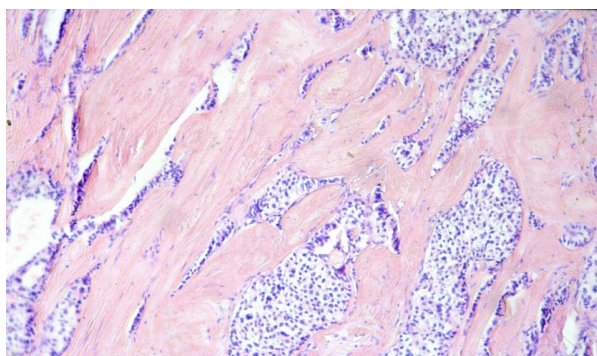


Рис. 9 а. НЭО ПЖ трабекулярного строения

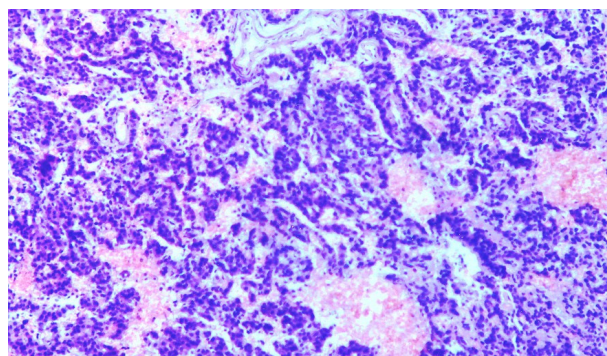


Рис. 9 б. НЭО ПЖ ангиоматозного строения

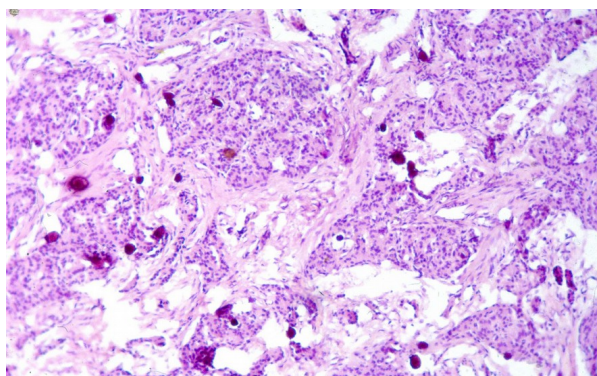


Рис. 9 в. НЭО ПЖ альвеолярного строения

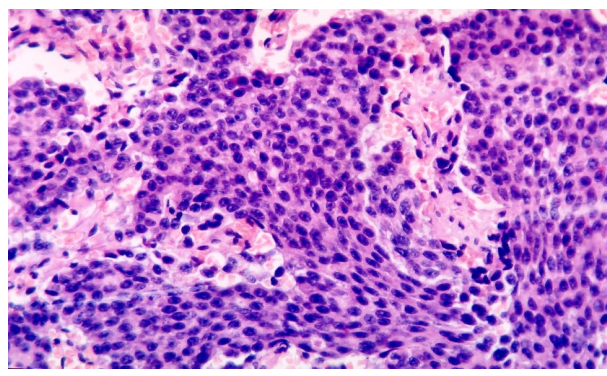


Рис. 9 г. НЭО ПЖ солидного строения

Рис. 9 (а, б, в, г). Варианты гистологического строения НЭО ПЖ.

ИГХ-верификация нейроэндокринной природы опухоли основана на фиксации универсальных маркеров нейроэндокринной дифференцировки: хромогранина А и синаптофизина (рис. 10 а, б).

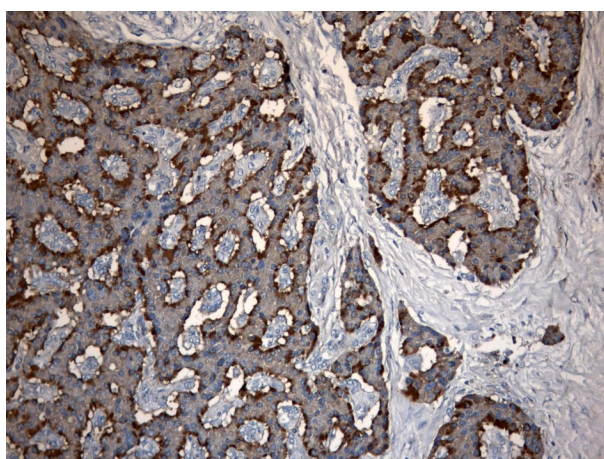


Рис. 10 а. Экспрессия хромогранина А клетками инсулиномы ПЖ. Ув.250.

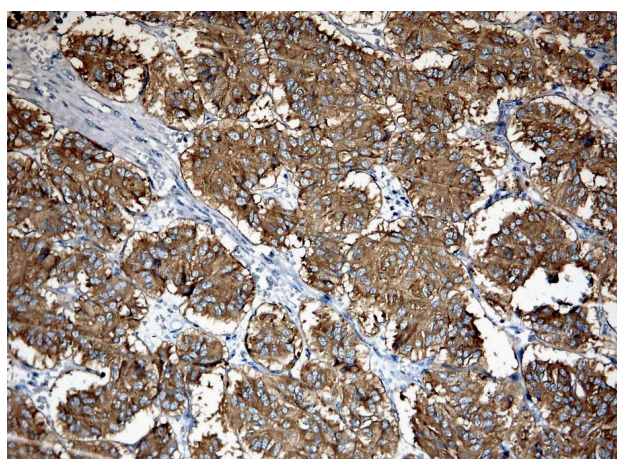


Рис. 10 б. Экспрессия синаптофизина клетками нефункционирующей НЭО ПЖ. Ув. 250.

Рис. 10 (а, б). Экспрессия клетками НЭО ПЖ маркеров нейроэндокринной дифференцировки

Гормональную активность НЭО ПЖ устанавливали по ИГХ-реакции с антителами (АТ) к соответствующим гормонам: инсулину, глюкагону, гастрину, соматостатину, АКТГ, РР, кальцитонину (рис. 11 а, б, в,г).

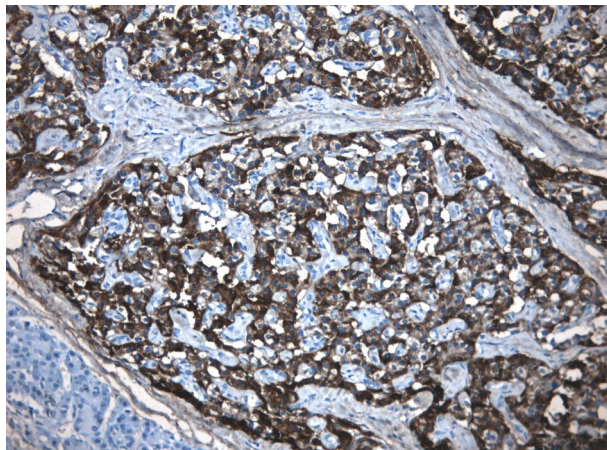


Рис. 11 а. Инсулинома трабекулярного строения. Экспрессия инсулина. Ув. 250.

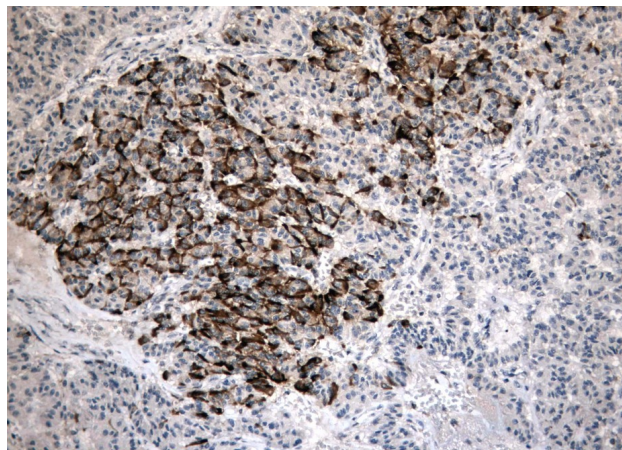


Рис. 11 б. Глюкагонома поджелудочной железы. Экспрессия глюкагона. Ув. 250.

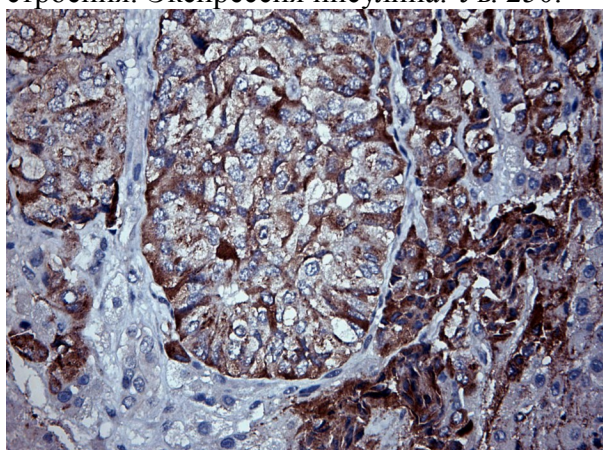


Рис. 11 в. Метастаз соматостатиномы ПЖ в печени. Экспрессия соматостатина. Ув. 400.

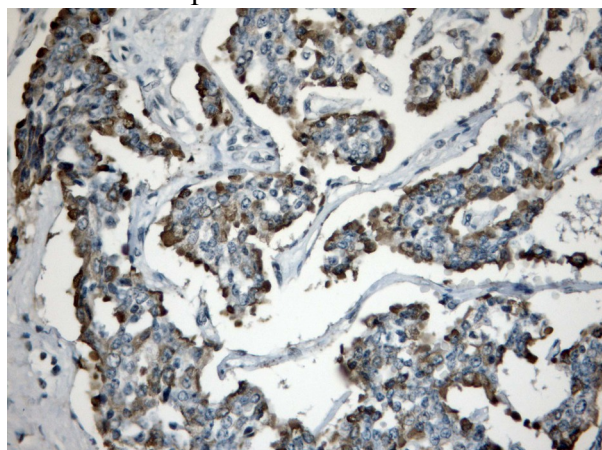


Рис. 11 г. АКТГ-продуцирующая нейроэндокринная карцинома ПЖ. Экспрессия АКТГ. Ув. 400

Рис. 11 (а, б, в, г). Гормональная активность НЭО ПЖ.

Среди обследуемых больных с НЭО ПЖ у 10 клинически не наблюдалось гиперфункциональных синдромов, связанных с гиперпродукцией каких-либо известных гормонов. Однако при ИГХ-исследовании клетки 4 НЭО из этой группы продуцировали гормоны: 3 – к гастрину, одной – к АКТГ (табл. 17).

Четыре опухоли из группы функционально активных НЭО экспрессировали сразу несколько гормонов. У всех этих пациентов имелась гиперпродукция

инсулина с клиническими симптомами гипогликемического синдрома. В то же время при ИГХ-исследовании установлено, что наряду с инсулином, клетки опухолей у этих больных продуцировали соматостатин и глюкагон. Данные о мультигормональной активности НЭО ПЖ приведены в табл. 18.

Таблица 17.

Соотношение гормональной активности НЭО ПЖ по данным ИГХ и клинических проявлений гиперсекреции гормонов

Гормоны	Число НЭО ПЖ продуцирующие гормоны		Число больных с характерным гормональным синдромом		Число больных, у которых характерного гормонального синдрома не наблюдалось	
	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	-	-
Продукция гормонов не отмечена	6	9,2			6	9,2

Таблица 18.

Коэкспрессия гормонов в клетках НЭО ПЖ

Пациент	Клинические проявления	Экспрессия инсулина	Экспрессия других гормонов
Л., 43 года	Органический гиперинсулинизм	экспрессируют	Глюкагон 20% клеток
Б., 36 лет	Органический гиперинсулинизм	экспрессируют	Соматостатин 40% клеток
Б., 23 года	Органический гиперинсулинизм	экспрессируют	Соматостатин 10% клеток
Л., 46 лет	Органический гиперинсулинизм	экспрессируют	Глюкагон 20% клеток Соматостатин 20% клеток

Во всех НЭО ПЖ с мультигормональной активностью индекс пролиферации Ki-67 был выше порогового значения 2,1% и колебался от 3,0% до 5,7%.

3.5. 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.

Признанным методом оценки злокачественного потенциала опухолевых клеток служит ИГХ-определяемый индекс пролиферации Ki-67 (рис. 12 а, б).

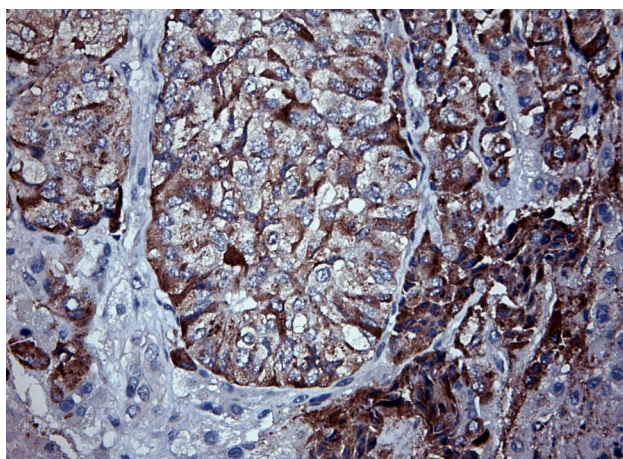


Рис. 12 а. Экспрессия Ki-67 (клон М1В-1) в ядрах опухолевых клеток. Инсулинома низкой степени злокачественности (высокий индекс пролиферации Ki-67). Ув. 400.

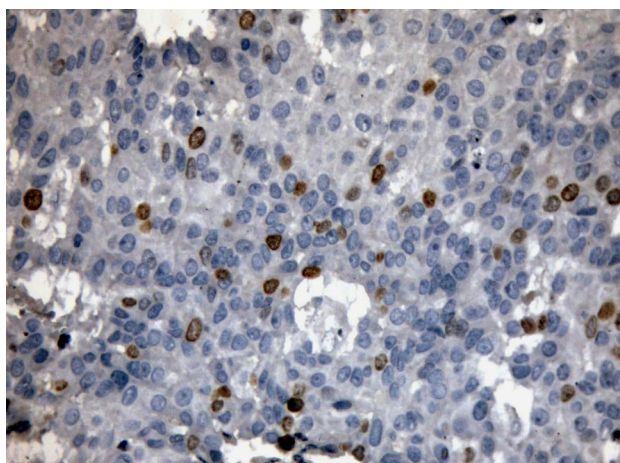


Рис. 12 б. Экспрессия Ki-67 (клон М1В-1) в ядрах опухолевых клеток. Инсулинома с пограничным потенциалом злокачественности (низкий индекс пролиферации Ki-67). Ув. 400.

Рис. 12 (а, б). Экспрессия Ki-67 в ядрах клеток НЭО ПЖ.

Согласно классификации ВОЗ (2010 г.) НЭО ЖКТ, индекс пролиферации Ki-67 является критерием разделения этих опухолей на 3 группы по степени их злокачественности. Распределение пациентов с НЭО ПЖ в соответствии с

индексом пролиферации Ki-67 на 3 группы по степени злокачественности представлены в табл. 19.

Таблица 19.

Распределение больных НЭО ПЖ по степени злокачественности

Степень злокачественности	Количество больных	
	абс.	%
G1	29	44,6
G2	31	47,7
G3	5	7,7

Из представленных данных следует, что большинство НЭО ПЖ (92,3%) являются высокодифференцированными опухолями (G1 и G2), и только 7,7% являются низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами с высоким потенциалом злокачественности (НЭК, G3).

Важным критерием оценки злокачественного потенциала НЭО является ее размер. Известно, что опухоли больше 2 см чаще обладают высоким потенциалом злокачественности и чаще метастазируют. Корреляционный анализ индексов пролиферации Ki-67 и размеров НЭО ПЖ выявил достоверно значимую, положительную взаимосвязь ($p=0,04$, $r=0,7$) между этими характеристиками. Так, чем больше размер НЭО ПЖ, тем выше ее злокачественный потенциал. В табл. 20 показано это соотношение.

Таблица 20.

**Соотношение размера опухоли
и степени злокачественности НЭО ПЖ**

	Размер опухоли (см)
--	---------------------

Степень злокачественности	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

Из таблицы 20 следует, что в группе G1 (Ki-67 меньше/равно 2%) размер опухоли не превышал 2,0 см; в группе G2 (Ki-67 3-20%) средний размер опухоли составил 2,8±0,5 см; а наибольший размер опухоли, до 10,0 см (в среднем 6,0±0,2 см), зафиксирован в группе с самым высоким потенциалом злокачественности (Ki-67 выше 20%).

Соотношение гормональной активности и потенциала злокачественности НЭО ПЖ представлено на рис. 13. Полученные данные свидетельствуют о том, что высокодифференцированные НЭО ПЖ в большинстве случаев (в 88,9%) продуцируют островковые гормоны (инсулин), а в низкодифференцированных НЭО часто отмечается эктопическая для ПЖ секреция гормонов, таких как гастрин, АКТГ, кальцитонин.

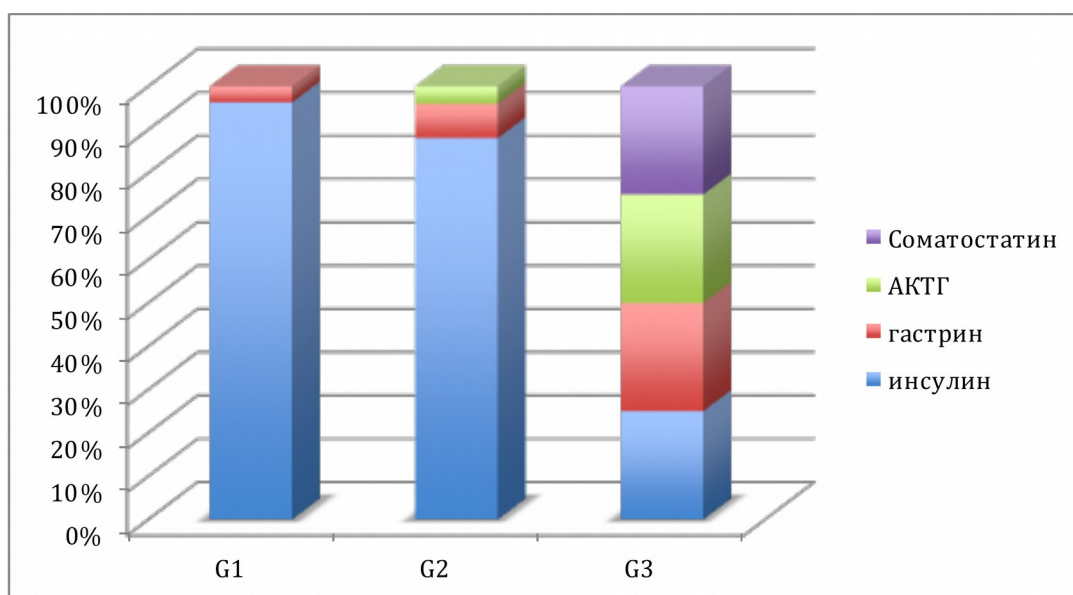


Рис. 13. Связь гормональной активности и злокачественного потенциала НЭО ПЖ.

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. Количество метастазов в зависимости от степени злокачественности представлено на рис. 14.



Рис. 14. Количество метастазов в зависимости от степени злокачественности НЭО ПЖ.

Несмотря на то, что НЭО ПЖ G1 – это, как правило, медленно растущие высокодифференцированные опухоли, с низким потенциалом злокачественности, их не следует расценивать как «доброкачественные», поскольку они прогрессируют медленно и их метастазы могут проявляться через много лет после удаления первичной опухоли.

Согласно современной классификации, к группе НЭО ПЖ G2 относятся опухоли с очень широким разбросом 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 в этой группе анализ общей и безрецидивной выживаемости, разделив наблюдения на три подгруппы по величине индекса пролиферации Ki-67 – 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%.

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. На рис. 15 показана связь между злокачественным потенциалом НЭО ПЖ и экспрессией в них цитокератина-19. Из полученных данных следует, что цитокератин-19 экспрессировали только 22,2% НЭО ПЖ G1, но уже 78% опухолей в группе G2, и все НЭО G3 и НЭЖ с высоким потенциалом злокачественности. Таким образом, определение в клетках НЭО ПЖ экспрессии цитокератина-19 может служить критерием злокачественности таких опухолей.

При сопоставительном анализе экспрессии цитокератина-19 с размерами НЭО ПЖ установлено, что среди цитокератин-19-негативных опухолей средний размер опухоли равен или меньше 2 см, в среднем $1,8 \pm 0,1$ см (минимальный размер – 1 см, максимальный – 2 см). Размер НЭО ПЖ с экспрессией цитокератина-19 варьировал от 1,5 см до 4,5 см, составив в среднем $2,9 \pm 0,4$ см.

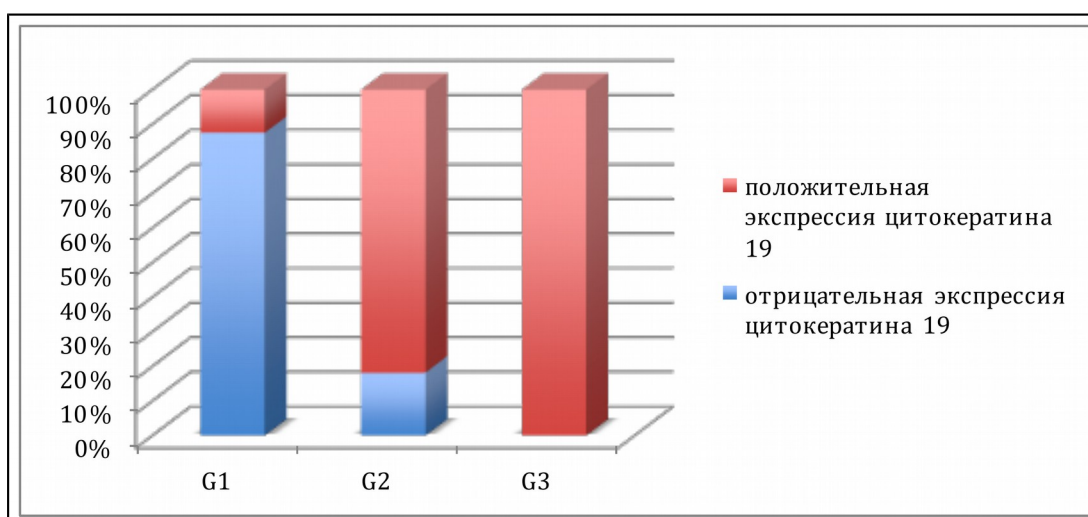


Рис. 15. Связь экспрессии цитокератина-19 клетками НЭО ПЖ с потенциалом их злокачественности.

Изучение гормональной активности цитокератин-19-негативных НЭО ПЖ показало, что все они секретировали инсулин, а в одном случае наблюдалась

коэкспрессия инсулина и соматостатина. Среди цитокератин-19-позитивных НЭО ПЖ 58% опухолей секретировали инсулин, 25% – гастрин, одна опухоль (11%) была мультигормональной и секретировала инсулин, соматостатин и глюкагон, в 16,7% опухолей секретлируемый гормон установить не удалось.

Среди больных с цитокератин-19-позитивными НЭО ПЖ метастазы в лимфоузлы и печень обнаружены у 5 (41,7%), а у больных с цитокератин-19-негативными опухолями метастазы в печень были только у одного пациента (11%).

3.6. Экспрессия рецепторов к соматостатину клетками нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Материалом для исследования экспрессии рецепторов к соматостатину (SSR) послужили образцы ткани НЭО ПЖ, удаленных при операции, опухолевых метастазов или биопсий, полученных у 56 пациентов. Во всех случаях диагноз НЭО был верифицирован в отделении патологической анатомии ГУБЗ МО МОНКИ им. М. Ф. Владимирского.

Экспрессию рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типа определили в 48 функционирующих (45 инсулином, 3 гастриномы) и 18 нефункционирующих НЭО ПЖ. 20 опухолей были высокой степени злокачественности (6 инсулином, 3 гастриномы, 9 нефункционирующих). Степень злокачественности НЭО ПЖ определяли в соответствии с классификацией ВОЗ (2010 г.) и делили их на высокодифференцированные опухоли 1 и 2 степени злокачественности в соответствии с наличием метастазов, увеличенных индексов пролиферации Ki-67 (более 2%) и митотического (более 2), а также наличием инвазии сосудов и нервов или некрозов. Низкодифференцированных нейроэндокринных карцином 3 степени злокачественности в этой части исследования не было.

Фотограммы исследования экспрессии соматостатиновых рецепторов приведены на рис. 16 (а, б).

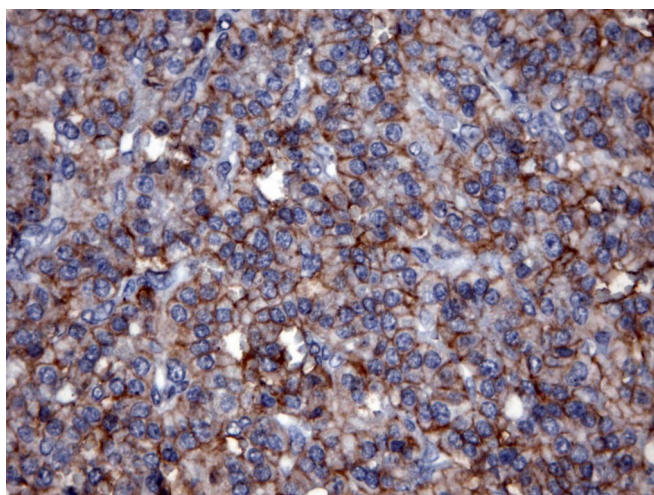


Рис.16 а. Мембранная экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа клетками злокачественной инсулиномы. Ув. 400.

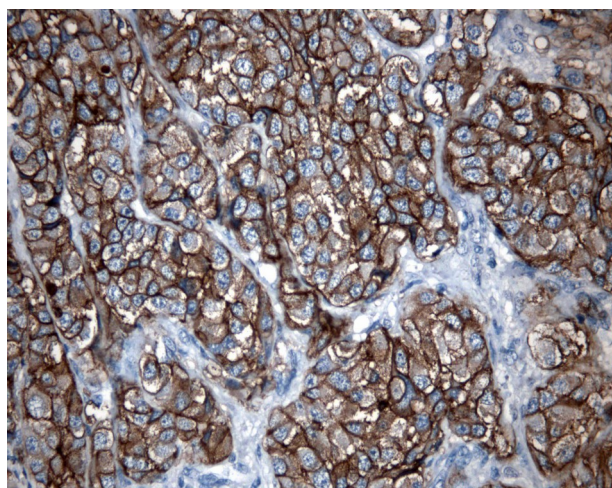


Рис. 16 б. Мембранная экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа клетками метастаза в печень нефункционирующей НЭО ПЖ. Ув. 400.

Рис. 16 (а, б). Мембранная экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа.

Распределение 4 типов SSR (1, 2, 3 и 5) было проведено в 2 группах НЭО ПЖ – функционирующих (1 группа) и нефункционирующих (2 группа). Установлено, что в этих группах экспрессия SSR-1 составила, соответственно, 17,9% и 21,4%; экспрессия SSR-2 – 41,9% и 63,2%; экспрессия SSR-3 – 48,0% и 25,0%; экспрессия SSR-5 – 15,4% и 11,0%. При этом, в функционирующих опухолях преобладала экспрессия SSR-3, а нефункционирующие опухоли больше экспрессировали SSR-2 (табл. 21).

Таблица 21.

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

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

Экспрессия SSR клетками НЭО ПЖ меняется также в зависимости от их злокачественного потенциала (табл. 22). В опухолях 1 и 2 группы с метастазами экспрессия SSR-1 меньше, а экспрессия SSR-2 и SSR-3 больше, чем в опухолях без метастазов (10,0% и 19,4%, 16,7% и 25,0%). SSR-2 и SSR-3 в 1 группе

экспрессировали 70,0% и 66,7% метастазирующих опухолей, но 37,1% и 47,6% опухолей без метастазов, во 2 группе соответствующие показатели 66,7% и 33,0%, 60,0% и 20,0%. По экспрессии SSR-5 существенной разницы не было: в 1 группе – 11,0% и 10,0%, во 2 группе – 11,0% и 11,0% .

Таблица 22.

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

Тип SSR	SSR 1 (%)	SSR 2 (%)	SSR 3 (%)	SSR 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

Большинство НЭО ПЖ 1 группы представлено инсулиномами. Опухоли экспрессировали SSR 1, 2, 3 и 5 типов с частотой 17,9%, 41,9%, 48,0% и 15,4%. При этом в инсулиномах с метастазами эти показатели 12,5%, 62,5%, 50% и 12,5%, в инсулиномах без метастазов, соответственно, 19,4%, 38,2%, 47,6%, 16,1%. Полученные данные свидетельствуют о том, что степень злокачественности инсулином коррелирует с экспрессией SSR-2, которая в метастазирующих инсулиномах в 1,64 раза выше, чем в опухолях без метастазов (62,5% и 38,2%). Наши данные показывают также, что для инсулином характерна относительно высокая экспрессия SSR-3, которая мало зависит от степени их злокачественности (50,0% и 47,6%). Что касается SSR-1 и 5, то их экспрессия злокачественными инсулиномами незначительно снижена (табл. 23).

Таблица 23.

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

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

3.7. Отдаленные результаты наблюдения и хирургического лечения больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы

Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных с НЭО ПЖ представлены в табл. 24 и на рис.17.

Таблица 24.

Общая и безрецидивная выживаемость больных с НЭО ПЖ

-	Выживаемость (%)		
	1-летняя	3-летняя	5-летняя
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

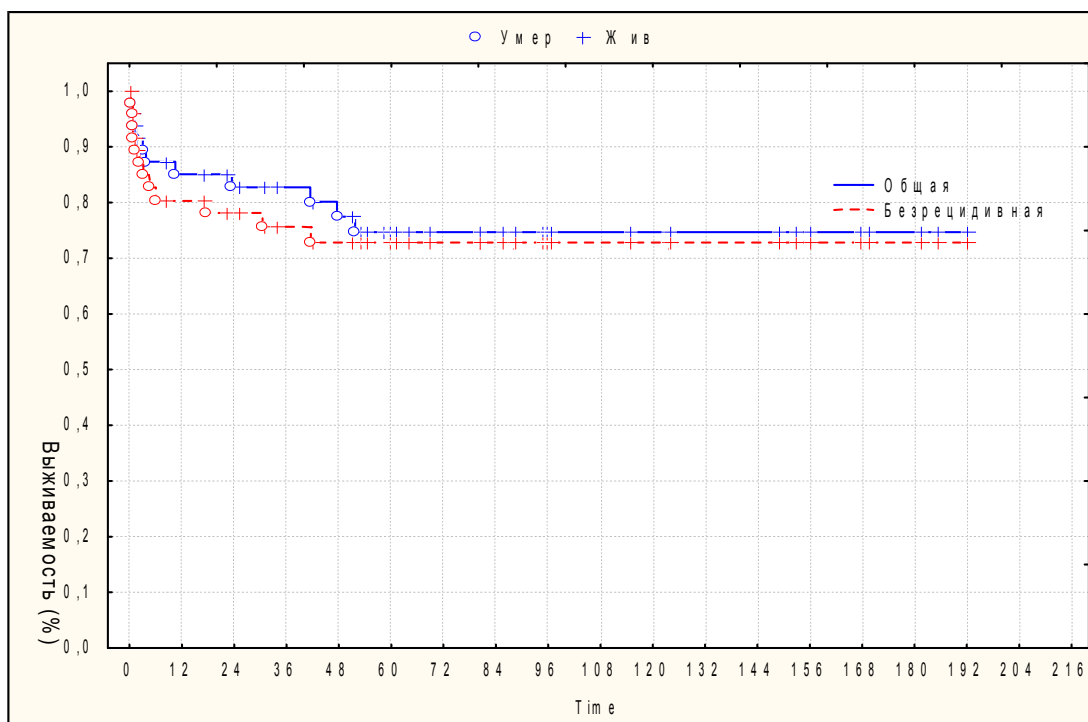


Рис. 17. Графическая характеристика общей и безрецидивной выживаемости больных НЭО ПЖ.

Приведенные данные отражают только общую динамику показателей выживаемости. Для уточнения этой динамики мы провели анализ выживаемости в зависимости от функциональной активности и размера опухоли, возраста пациентов, стадии заболевания и степени злокачественного потенциала. Необходимо отметить, что у больных с функционирующими НЭО ПЖ и развитием соответствующего клинического синдрома мы не оценивали отдаленные результаты с точки зрения нормализации гормонально-метаболических нарушений и регрессии клинической симптоматики.

При анализе показателей выживаемости пациентов с НЭО ПЖ в зависимости от функциональной активности достоверных различий не получено

Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от возраста у пациентов с НЭО ПЖ представлена на рис.18 и 19.

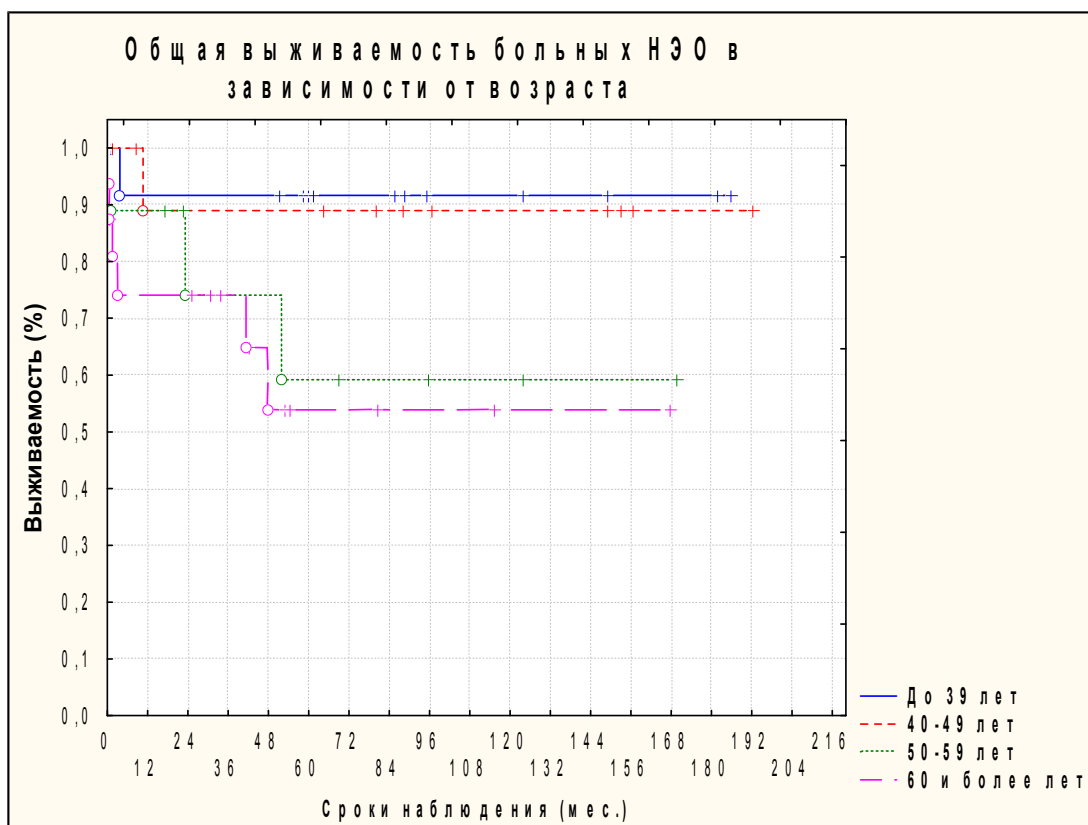


Рис. 18. Общая выживаемость больных НЭО ПЖ в зависимости от возраста.

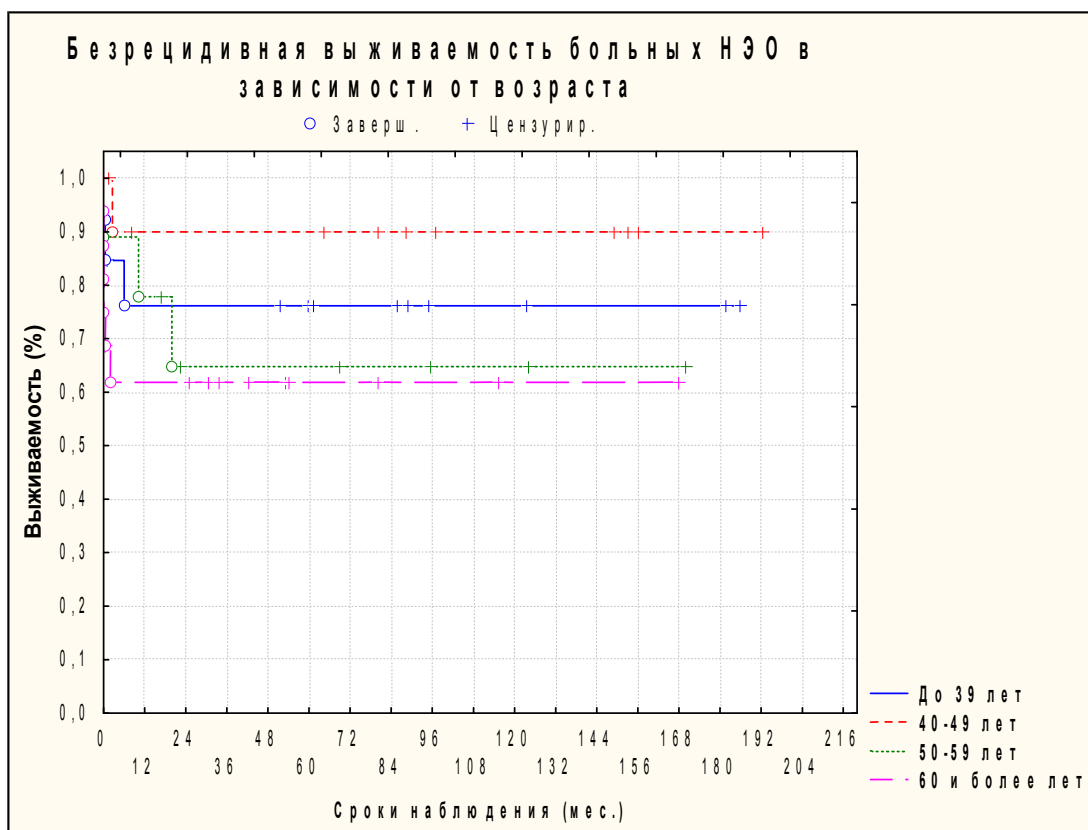


Рис. 19. Безрецидивная выживаемость больных НЭО ПЖ в зависимости от возраста.

Как следует из графиков, наиболее благоприятные результаты отмечены в группе больных в возрасте до 50 лет для показателей общей выживаемости ($p=0,012$) и в группе больных в возрасте до 40 лет для показателей безрецидивной выживаемости ($p=0,03$).

На рис. 20 и 21 приведены показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе больных с функционирующими НЭО ПЖ в зависимости от возраста.

Из представленных данных следует, что достоверно показатели общей ($p=0,038$) и безрецидивной ($p=0,042$) выживаемости у пациентов с функционирующими НЭО ПЖ выше в группе больных до 50 лет.

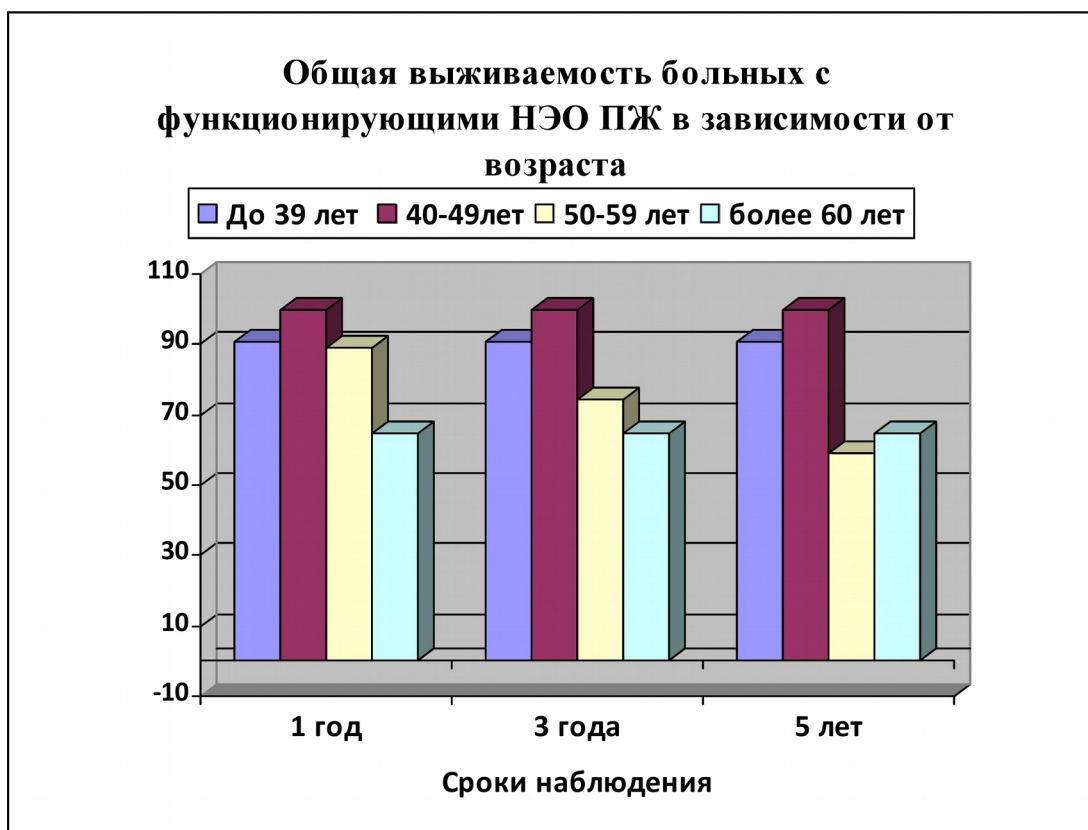


Рис. 20. Общая выживаемость больных с функционирующими НЭО ПЖ в зависимости от возраста

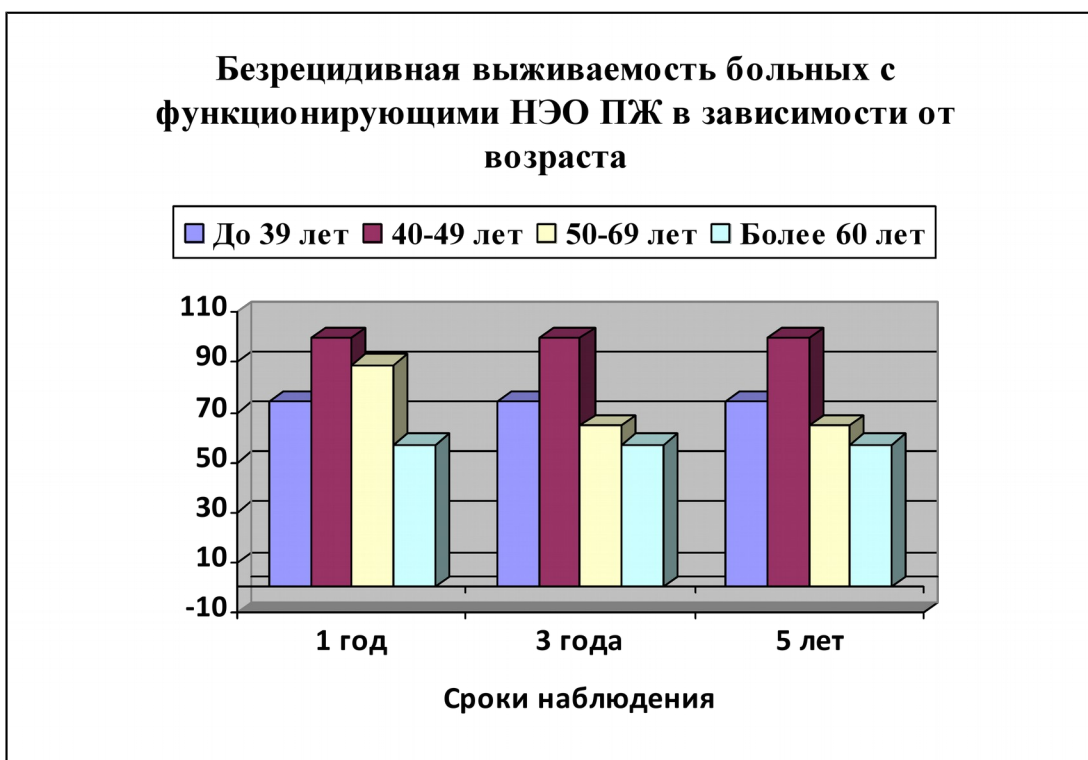


Рис. 21. Безрецидивная выживаемость больных с функционирующими НЭО ПЖ в зависимости от возраста

В табл. 25 приведены результаты оценки безрецидивной выживаемости в группе больных с инсулиномами ПЖ в зависимости от возраста.

Таблица 25.

Безрецидивная выживаемость в группе больных с инсулиномами в зависимости от возраста (%)

Инсулиномы	1 год	3 года	5 лет	Медиана
до 39 лет	88,9±10,5	88,9±10,5	88,9±10,5	
40-49	100	100	100	
50-59	64,3±18,7	64,8±14,3	48,6±17,6	
60 и более	64,8±14,3	64,8±14,3	48,6±17,6	40,8

Из таблицы следует, что 5-летняя безрецидивная выживаемость достоверно выше у больных до 50 лет.

Показатели общей выживаемости в группе всех больных НЭО ПЖ в зависимости от потенциала злокачественности представлены на рис. 22 и 23. Из этих данных следует, что продолжительность жизни больных с НЭО достоверно коррелирует с потенциалом злокачественности опухоли. Так, показатель 5-летней выживаемости у больных с НЭО ПЖ высокого потенциала злокачественности G3 достоверно меньше, чем у больных с опухолями, имеющими низкий G1 ($p=0,03$) и промежуточный G2 ($p=0,05$) потенциал злокачественности.

На рис. 22 представлены показатели безрецидивной выживаемости больных с НЭО ПЖ в зависимости от потенциала злокачественности опухоли. График демонстрирует, что показатели безрецидивной выживаемости в группе больных с НЭО ПЖ G1 достоверно ($p=0,03$) выше, чем у больных с НЭО ПЖ G3.

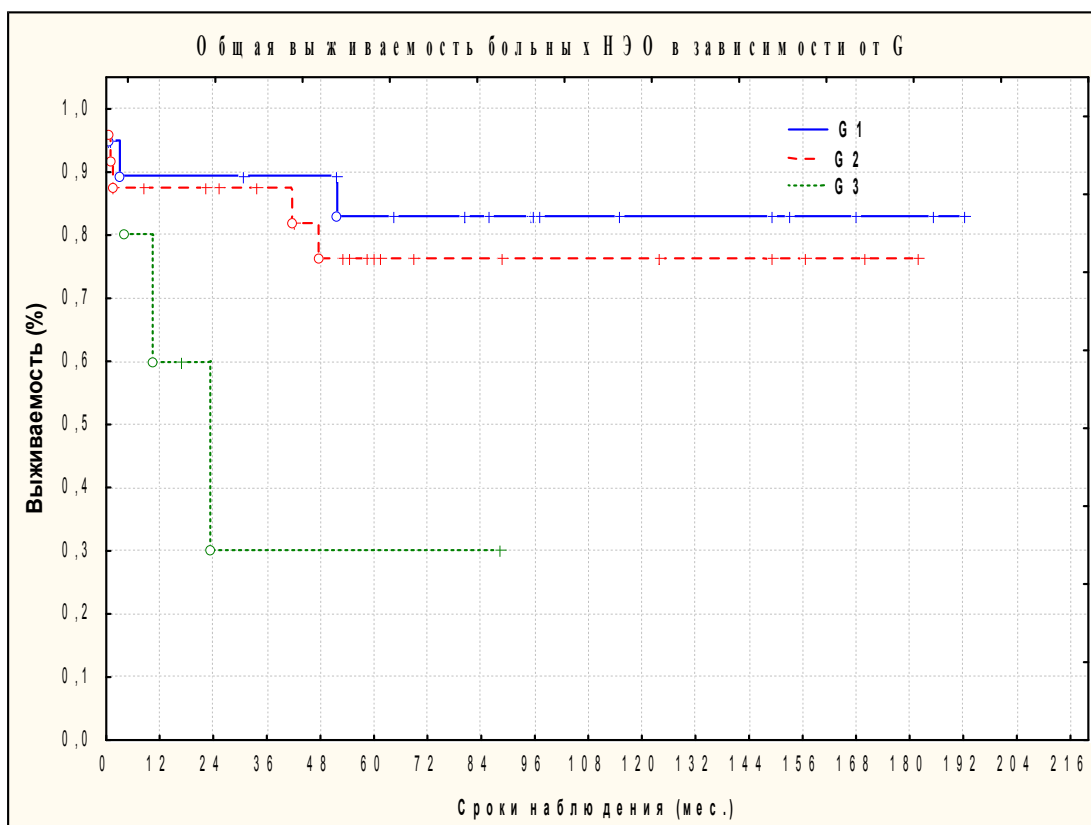


Рис. 22. Общая выживаемость больных с НЭО ПЖ в зависимости от потенциала злокачественности

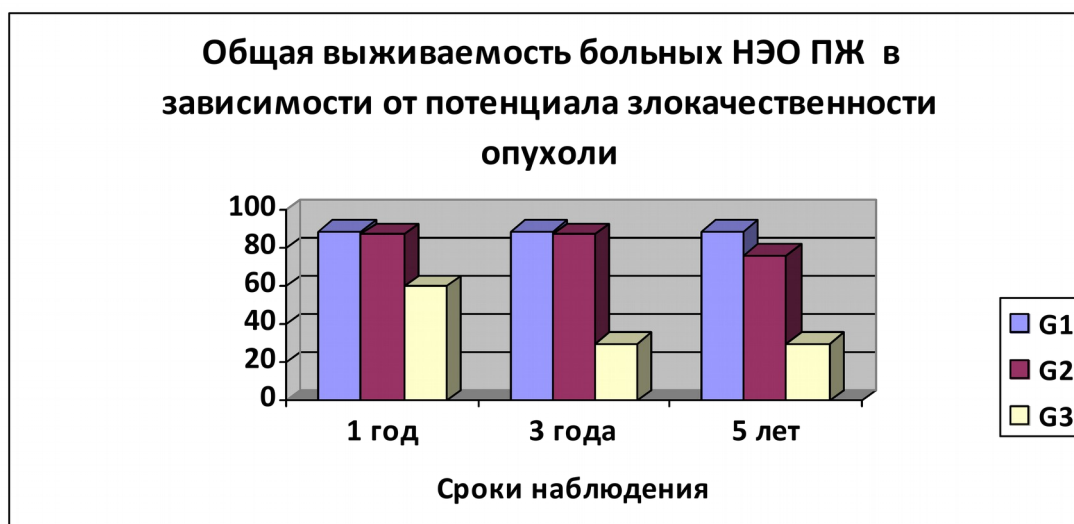


Рис. 23. Общая выживаемость больных с НЭО ПЖ в зависимости от потенциала злокачественности

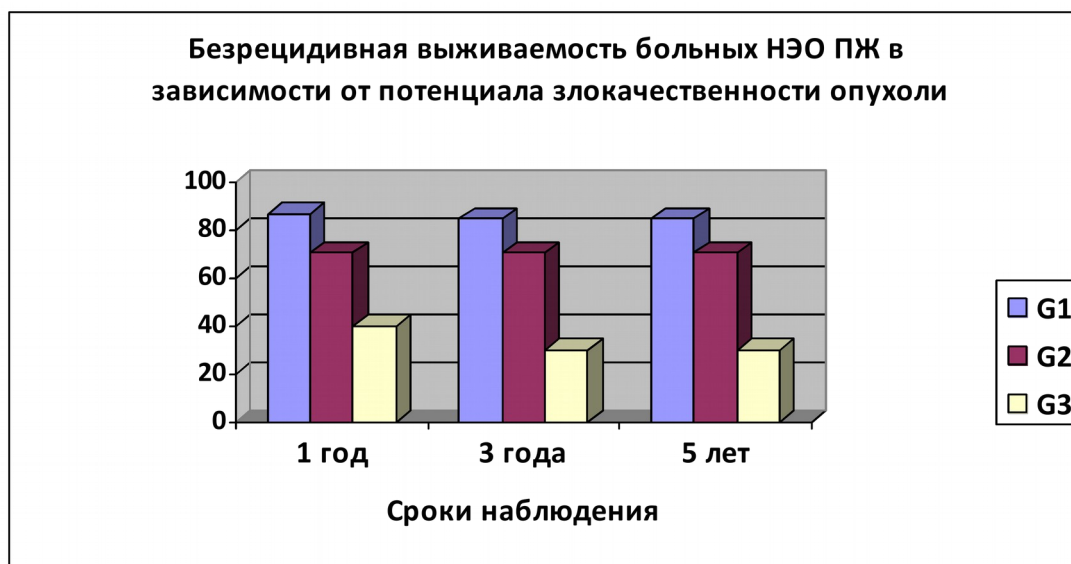


Рис. 24. Безрецидивная выживаемость больных с НЭО ПЖ в зависимости от потенциала злокачественности

Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных НЭО ПЖ в зависимости от экспрессии цитокератина-19 клетками опухоли приведены в табл. 26 и 27.

Таблица 26.

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

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

Таблица 27.

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

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

Таким образом, экспрессия клетками НЭО ПЖ цитокератина-19 негативно ($p < 0,05$) влияет на общую и безрецидивную выживаемость.

Показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе больных с НЭО ПЖ G2 в зависимости от значения индекса пролиферации Ki-67 представлены в таблицах 28 и 29. Из представленных в этих таблицах данных видно, что более благоприятен прогноз ($p = 0,01$) у больных НЭО ПЖ G2 с индексом пролиферации в пределах 3-4,9%.

Таблица 28.

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

Индекс пролиферации 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 29.

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

Индекс пролиферации 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

Зависимость общей выживаемости больных с НЭО ПЖ от размера опухоли показана в табл. 30. Как следует из этой таблицы, показатель общей выживаемости прямо коррелирует с размером опухоли, и у больных с опухолью меньше 2 см прогноз достоверно ($p = 0,008$) более благоприятный.

Таблица 30.

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

Зависимость показателя общей выживаемости у больных НЭО ПЖ от наличия метастазов опухоли приведена в табл. 31 и на рис. 25. Из представленных данных следует, что при отсутствии метастазов продолжительность жизни у больных с НЭО достоверно ($P=0,001$) больше.

Таблица 31.

Общая выживаемость больных НЭО с метастазами и без метастазов (%)

Наличие метастазов	1 год	3 года	5 лет	Медиана
mts есть	63,6±14,5	53,1±14,5	31,8±14,9	28,6
mts нет	91,7±4,6	91,7±4,6	88,1±5,7	

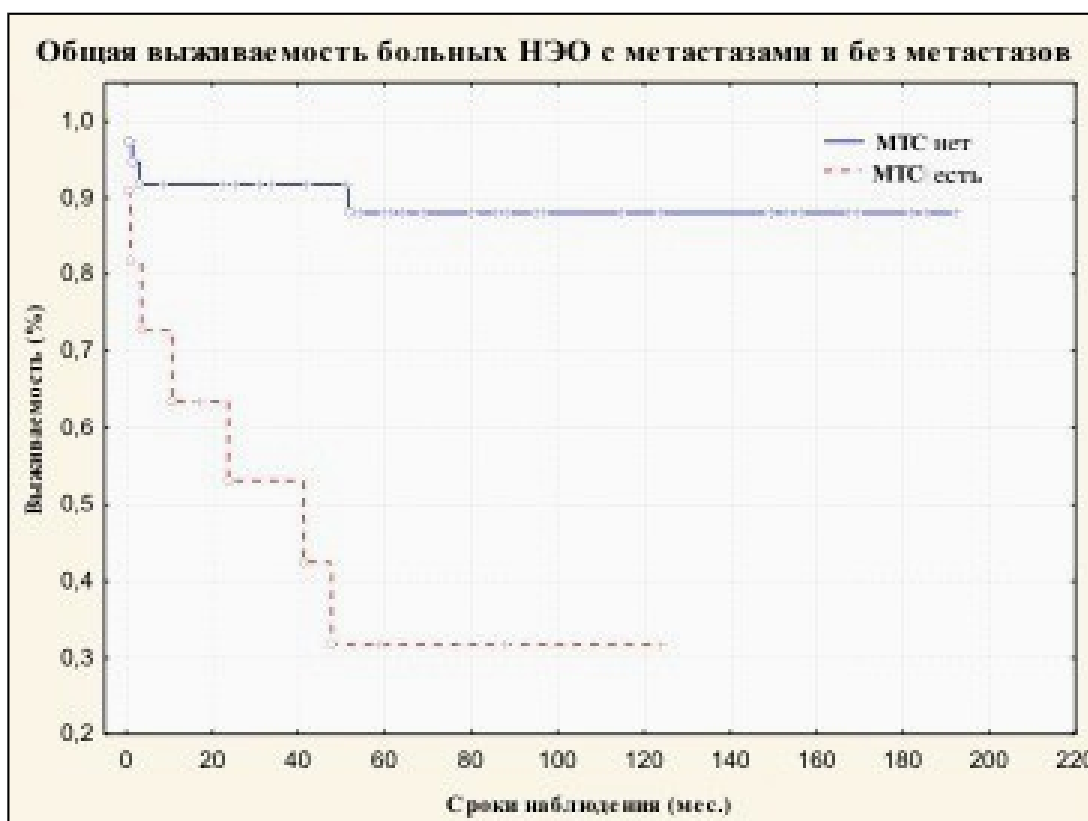


Рис. 25. Общая выживаемость больных НЭО с метастазами и без метастазов (%)

С учетом того, что в нашей клинической группе было только 11 больных со II и III стадией распространенности онкопроцесса (8 и 3 больных соответственно), мы исследовали показатели выживаемости только для пациентов с I и IV стадией процесса. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных НЭО ПЖ I стадии была у $84,7 \pm 7,0\%$ и у $84,0 \pm 7,3\%$ соответственно. У пациентов с НЭО ПЖ IV стадии показатель общей 5-летней выживаемости составил $25,0 \pm 15,3\%$, безрецидивной – $12,5 \pm 11,7\%$.

На основании анализа этих показателей можно заключить, что 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 плохой 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство НЭО ПЖ – это высокодифференцированные опухоли, однако с учетом их медленного роста метастазы этих опухолей могут выявляться через несколько лет или десятилетий после хирургического лечения [101]. В настоящее время термин «доброкачественная НЭО ПЖ» признан неправомерным и все НЭО ПЖ принято считать потенциально злокачественными [76]. При этом низкодифференцированные НЭО ПЖ G3 характеризуются тяжестью и агрессивностью течения, плохим прогнозом и часто неудовлетворительными результатами лечения [103]. В связи с этим, поиск объективных клинικο-морфологических факторов прогноза заболевания, а также улучшение качества лечения НЭО ПЖ являются актуальными задачами.

Согласно классификации ВОЗ (2010 г.) НЭО ЖКТ подразделяются в соответствии с их локализацией, клиническими и функциональными особенностями, степенью дифференцировки клеток, степенью злокачественности, прогнозом опухолей и их гистологическим строением. Кроме того, ENETS предложило классификацию НЭО ЖКТ на основе стандартной модели TNM, т.е. с учетом распространенности и стадии опухолевого процесса. При этом критерии злокачественного потенциала опухоли, на которых основаны указанные классификации, недостаточно точно отражают прогноз заболевания, что диктует необходимость уточнения существующих и поиска новых критериев степени злокачественности.

Несмотря на характерные клинические симптомы гиперпродукции гормонов опухолью, синдромная диагностика функционирующих НЭО часто оказывается затруднительной. Пациенты с нефункционирующими НЭО ПЖ, как правило, предъявляют неспецифические жалобы. В этой связи установление правильного диагноза часто бывает несвоевременным и на поздних стадиях заболевания. Так, согласно нашим данным, средняя продолжительность заболевания НЭО ПЖ от момента появления жалоб до установления правильного диагноза составила

3,8±0,6 лет. У 20% пациентов на этот момент были метастазы в лимфатические узлы и печень.

Наиболее частыми клиническими проявлениями органического гиперинсулинизма у больных с инсулинпродуцирующей НЭО ПЖ были слабость, потливость, дрожь в теле, приступы спутанности и нарушения сознания. У всех пациентов с инсулиномой отмечалось снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак. Однако зависимости между уровнем снижения глюкозы и проявлениями гиперинсулинизма не выявлено.

В литературных источниках описана взаимосвязь между злокачественным потенциалом опухоли, ее локализацией, наличием метастазов и уровнем хромогранина А в сыворотке крови [44, 84]. Однако данные нашего исследования это не подтвердили. У всех больных с повышенным в 2-11 раз содержанием хромогранина А в крови, с помощью ИГХ-исследования была верифицирована высокодифференцированная инсулинпродуцирующая опухоль G1. При этом опухоль не выходила за пределы поджелудочной железы, а данных за наличие метастазов не получено. Таким образом, прогностическое значение определения хромогранина А в плазме крови требует дальнейшего изучения.

Проведенный нами сравнительный анализ чувствительности основных методов топической диагностики НЭО ПЖ до операции, таких как УЗИ, МРТ, МСКТ, ангиография, ЭУЗИ, показал, что наибольшую чувствительность (92,3%) имеет ЭУЗИ.

В настоящее время единственным методом потенциально радикального лечения локализованных либо местно-распространенных НЭО ПЖ является хирургический [13, 72]. Радикальное хирургическое лечение проведено 59 пациентам. Энуклеация опухоли выполнена у 39 больных (65,0%), дистальная резекция – 16 (24,6%), ПДР – 4 (6,2%). У одной пациентки удалены метастазы в печени. На выбор характера операции влияли локализация опухоли в ПЖ, ее размер, взаимосвязь с прилежащими органами, глубина расположения опухоли в толще железы, ее соотношение с главным панкреатическим протоком, верхней брыжеечной артерией, сосудами селезенки. Трех пациентам (5,1%)

потребовалось повторное хирургическое вмешательство (одной пациентке несколько повторных операций), так как при первой операции визуально и пальпаторно опухоль ПЖ не была найдена. Наш опыт показал необходимость применения ИОУЗИ для выявления точной локализации опухоли, определения близости ее расположения по отношению к главному панкреатическому протоку и селезеночным сосудам, что подтверждают данные других авторов [115, 131].

В послеоперационном периоде осложнения развились у 26 (44,1%) больных. Самым частым послеоперационным осложнением был острый панкреатит, развившийся у 12 больных (46,2%), деструктивный панкреатит с формированием оментобурсита возник у 3 (11,5%), с развитием перитонита – у 2 больных (7,7%). В 2 случаях (7,7%) произошло нагноение послеоперационной раны. ДВС-синдром как следствие 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 отмечен в одном наблюдении (3,9%). В связи с послеоперационными осложнениями шести больным (9,5%) проведена релапаротомия. Минимально инвазивные процедуры под контролем методов лучевой диагностики выполнены в послеоперационном периоде двум (3,2%) пациентам.

Согласно данным исследования, наименьшее число послеоперационных осложнений наблюдалось после энуклеации опухоли ПЖ. Так, после энуклеации образования головки ПЖ послеоперационные осложнения были отмечены в 21,1%. При выполнении ПДР послеоперационные осложнения наблюдались в 100%. При расположении опухоли в теле и хвосте ПЖ осложнения после энуклеации наблюдались в 30,0%, после дистальной резекции поджелудочной железы – в 68,8%. Наши данные несколько расходятся с представленными другими авторами результатами осложнений при хирургическом лечении НЭО ПЖ [13, 38, 54]. Так, по мнению Егорова А. В. и соавт. (2011), Crippa S. et al. (2012) осложнения чаще наблюдались после энуклеации опухоли [13, 38]. Анализируя факторы, приводящие к увеличению частоты послеоперационных

осложнений, можно выделить следующие: отсутствие точной топической диагностики опухоли, расположение НЭО ПЖ в непосредственной близости к главному панкреатическому протоку, избыточная масса тела пациента.

Гистологическое и ИГХ-исследование удаленной опухоли выполнено в 59 случаях радикальной операции по поводу НЭО ПЖ, в двух случаях диагноз установлен на основе диагностических биопсий, в одном – на основании исследования удаленных метастазов из печени, в остальных – на основе гистологического исследования аутопсийного материала. Согласно принципам разделения НЭО ПЖ по степени злокачественности ENETS, опухоли были распределены следующим образом: G1 – 44,6%, G2 – 47,7%, G3 – 7,7%. Размер НЭО ПЖ варьировал от 0,8 до 10,0 см, в среднем составил $2,3 \pm 1,8$ см. При анализе соотношения индекса пролиферации Ki-67 и размера опухоли выявлена достоверно значимая ($p=0,04$, $r=0,7$) положительная зависимость. При анализе гормональной активности НЭО ПЖ и потенциала злокачественности НЭО ПЖ выявлено, что высокодифференцированные НЭО, в большинстве случаев (88,9%) продуцируют островковые гормоны (инсулин), в группе низкодифференцированных НЭО отмечена большая вариабельность гормональной секреции, в том числе секреция кишечных и других эктопических гормонов (гастрин, АКТГ, паратгормон). При этом установлено, что у НЭО с мультигормональной активностью индекс пролиферации Ki-67 выше порогового значения 2% и колебался от 3% до 5,7%. В группе НЭО G1 метастазы выявлены в 3,6% случаев, в группе G2 – в 22,6%, в группе G3 во всех случаях выявлены метастазы в печень или лимфоузлы.

НЭО группы G2 представляют собой спектр опухолей, для которых значения индекса пролиферации Ki-67 варьируют в очень широких пределах от 3 до 20%, вследствие чего в эту группу включены НЭО ПЖ сильно различающиеся по злокачественному потенциалу и прогнозу. Анализируя данные общей и безрецидивной выживаемости, мы пришли к заключению, что важным «пороговым» значением для показателей общей и безрецидивной выживаемости является уровень индекса пролиферации Ki-67 равный 5% ($p=0,01$).

В поисках новых критериев оценки потенциала злокачественности НЭО ПЖ мы определяли уровень экспрессии клетками НЭО ПЖ маркера протоковой дифференцировки – цитокератина-19. Согласно полученным данным, большинство НЭО ПЖ, клетки которых не экспрессировали цитокератин-19, отличались низким потенциалом злокачественности. Среди НЭО ПЖ, клетки которых экспрессировали цитокератин-19, преобладали высокодифференцированные НЭО с высоким потенциалом злокачественности, а также НЭЖ с высоким потенциалом злокачественности. Экспрессия клетками НЭО ПЖ цитокератина-19 прямо коррелирует с более высокими значениями индекса пролиферации Ki-67 (выше 2%), большим размером опухоли (больше 2 см), и секрецией клетками опухоли нескольких гормонов, в том числе эктопированных. На основе результатов анализа показателей общей и безрецидивной выживаемости наиболее благоприятный прогноз наблюдается у больных НЭО ПЖ с отрицательной экспрессией цитокератина-19. ИГХ-критериями неблагоприятного прогноза НЭО ПЖ являются значение индекса пролиферации Ki-67 более 2%, коэкспрессия маркеров нейроэндокринной (хромогранин А, синаптофизин) и экзокринной (цитокератин-19) дифференцировки, секреция, или коэкспрессия клетками НЭО ПЖ нескольких гормонов, в том числе эктопированных.

Использование аналогов соматостатина для лечения пациентов с НЭО ПЖ, прежде всего с инсулиномами, увеличивает сроки безрецидивного выживания [108]. Важнейшим фактором прогноза эффективного ответа на эту терапию является определение профиля экспрессии SSR в опухолевых клетках, и, в первую очередь, определение экспрессии SSR-2.

С целью повышения качества лечения и улучшения прогноза эффективности применения аналогов соматостатина, мы изучили экспрессию четырех типов рецепторов к соматостатину в клетках НЭО ПЖ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с увеличением степени злокачественности инсулином больше всего меняется уровень экспрессии SSR-2, который увеличивается почти в 1,64 раза, по сравнению с опухолями без метастазов (62,5%

и 38,2%). Наши данные показали, что для инсулином характерен сравнительно высокий уровень экспрессии SSR-3, который мало зависит от степени их злокачественности. Что касается SSR-1 и 5, то уровень их экспрессии в инсулиномах с высоким потенциалом злокачественности, снижен, хотя и незначительно.

Таким образом, на основе анализа результатов хирургического лечения НЭО ПЖ и данных по общей и безрецидивной выживаемости определены клинικο-морфологические факторы, влияющие на прогноз заболевания. Предложен и обоснован новый критерий неблагоприятного прогноза для этих опухолей: экспрессия цитокератина-19 клетками опухоли. Проведены исследования по уточнению значения индекса пролиферации Ki-67, в качестве критерия неблагоприятного прогноза в группе НЭО ПЖ G2.

Изучены особенности экспрессии рецепторов к соматостатину клетками НЭО ПЖ разного потенциала злокачественности, что позволяет оптимизировать лечение НЭО ПЖ высокой степени злокачественности аналогами соматостатина.

На основе проведенных исследований и анализа полученных данных сформулирован ряд выводов и практических рекомендаций, которые представлены ниже.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения Руководство для врачей. Под редакцией Горбуновой В. А., Егорова А. В., Кочаткова А. В. – М., 2009. – 196 с.

2. Нейроэндокринные опухоли: руководство. Под ред. Симоненко В. Б., Дулина П. А., Маканина М. А. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
3. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей (пер. с англ.). Под ред. Carlin M., Klovs L. – М.: Практическая медицина, 2010. – 224 с.
4. Эндокринная хирургия. Под ред. Дедова И. И., Кузнецова Н. С., Мельниченко Г. А. – М.: Литтерра, 2011. – 352 с.
5. Эндокринная хирургия Руководство для врачей. Под ред. Харнаса С. С. – М.: 2010.– 490 с.
6. Аскендерова Э. О. Клинико-морфологические корреляции в диагностике и оценке результатов хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.
7. Волков Н.М. Диагностика и терапевтические возможности при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы // Практическая онкология. – 2012. – Т.13, №4. – С. 235-241.
8. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузьминов А.Е. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей // Современная онкология. – 2010. – №1. – С. 7-12.
9. Гуревич Л.Е., Делекторская В.В. Перспективы пересмотра гистологических классификаций нейроэндокринных опухолей. По материалам 11-й Ежегодной конференции Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей // Современная онкология . – 2014. – Т.16 , № 3. – С.86-90.
10. Гуревич Л. Е., Казанцева И. А., Калинин А. П. и соавт. [Морфологические критерии злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы \(30-летний опыт\)](#) // Анналы хирургии. – 2007. – №3. – С. 41-47.
11. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki67) // Вестник Российской Академии медицинских наук . – 2013. –№5. – С. 28-37.

12. Егоров В. И. Экстирпация культи поджелудочной железы и тотальная дуоденопанкреатэктомия в профилактике и лечении осложнений резекции поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – №2. – С. 9-13.
13. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. и соав. Диагностика и лечение больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1го типа // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т.15, №3. – С. 25-30.
14. Егоров А. В., Мусаев Г. Х., Кондрашин С. А. и соавт. Факторы, определяющие непосредственные результаты хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2011. – №6. – С. 60-65.
15. Захарова О. П., Кармазановский Г. Г., Егоров В. И. КТ-диагностика рака поджелудочной железы: современное состояние проблемы // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2011. – №5. – С. 98-102.
16. Калинин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы как гастроэнтерологическая проблема // *Фарматека*. – 2013. – №14. – С. 49-55.
17. Кондрашин С.А. Лучевая диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Медицинская визуализация*. – 2010. – №6. – С. 130-132.
18. Кригер А. Г., Кочатов А. В., Лебедева А. Н. и соавт. Инсулинома: современное состояние проблемы // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2010. – №1. – С. 66-70.
19. Лядов В. К. Стадирование опухолей желудочно-кишечного тракта по седьмой классификации TNM (2010 г.): особенности и отличия от предыдущей редакции. // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2011. – №8. – С. 92-97.

20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и соав. Синдром Золлингера–Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения // РЖГГК. – 2014. – Т.24, №4. – С.57-69.
21. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и соав. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: молекулярные механизмы онкогенеза и таргетной терапии // Молекулярная медицина. – 2013. – №5. – С. 20-27.
22. Маркович А. А., Орел Н. Ф., Полозкова С. А. и соавт. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Принципы системной терапии (опыт лечения) // Современная онкология. – 2011. – Т.13, №3. – С. 37-44.
23. Поликарпова С. Б. Нейроэндокринные опухоли органов брюшной полости и забрюшинного пространства (клиника, диагностика, лечение, прогноз) // автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2010. – 49 с.
24. Сакаева Д. Д. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – №2. – С. 83-87.
25. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х. и соавт. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им.Н.Н. Бурденко // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – №7. – С. 13-19.
26. [Al-Ibraheem A.](#), Bundschuh R., [Notni J.](#) Focal uptake of 68Ga-DOTATOC in the pancreas: pathological or physiological correlate in patients with neuroendocrine tumours? //Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2011. – Vol.3, №11. – P. 2005-2013.
27. Anik A., Abaci A. Endocrine cancer syndromes: an update. // Minerva Pediatr. – 2014. – Vol.66, №6. – P. 533-257.
28. [Anlauf M.](#) Neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: pathology and classification. // Horm. Metab. Res. – 2011. – Vol.43, №12. – P. 825-831.

29. Ashkar M., Gadner T. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic diseases: a systematic review. // *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2014. – Vol.60, №4. – P. 227-245.
30. Balachandran A., Tamm E., Bhosale P. et al Pancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. // *Abdom. Imaging.* – 2013. – Vol.38, №2. – P. 342-357.
31. [Bao Z.](#), [Huang X.](#), [Zhao G.](#) A case of occult insulinoma localized by pancreatic dynamic enhanced spiral CT. // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol.21(16), №11. – P. 1418-1421.
32. Bartlett E., Roses R., Gupta M. et al Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries. // *J. Surg. Res.* – 2013. – Vol.184, №1. – P. 221-227.
33. Bartsch D., Albers M., Knoop R. et al Enucleation and limited pancreatic resection provide long-term cure for insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. // *Neuroendocrinology.* – 2013. – Vol.98, №4. – P. 290-298.
34. Bomanji J., Papathanasiou N. (111)In-DTPA (0)-octreotide (Octreoscan), (131)I MIBG and other agents for radionuclide therapy of NETs. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol.39, №1. – P. 113-125.
35. Burns W., Edil B. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2012. – Vol.13, №1. – P. 24-34.
36. Casadei R., Ricci C., Rega D. et al Pancreatic Endocrine Tumors Less Than 4 cm in Diameter: Resect or Enucleate? A Single-Center Experience. // *Pancreas.* – 2010. – Vol.39, №6. – P. 825-828.
37. Callacondo D., Arenas J., Ganoza A. et al Giant insulinoma: a report of 3 cases and review of the literature. // *Pancreas.* – 2013. – Vol.42, №8. – P. 1323-1332.
38. [Crippa S.](#), [Zerbi A.](#), [Boninsegna L.](#) et al Surgical Management of Insulinomas: Short- and Long-term Outcomes After Enucleations and Pancreatic Resections. // *Arch. Surg.* – 2012. – Vol.147, №3. – P. 261-266.

39. [Daneshvar K.](#), [Grenacher L.](#), [Mehrabani A.](#), et al Preoperative Tumor Studies Using MRI or CT in Patients with Clinically Suspected Insulinoma. // [Pancreatology](#). – 2011. – Vol.11, №5. – P. 487-494.
40. De Angelis C., Manfe S., Bruno M. et al Hegemony and cost-effectiveness of endoscopic ultrasound (EUS) in the field of gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs). // *Minerva Med.* – 2014. – Vol.105, №5. – P. 363-370.
41. [De Angelis C.](#), [Pellicano R.](#), [Rizzetto M.](#) et al Role of endoscopy in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. // [Minerva Gastroenterol. Dietol.](#) – 2011. – Vol.57, №2. – P. 129-137.
42. De Herder W. GEP-NETS update: functional localisation and scintigraphy in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas (GEP-NETs). // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol.170, №5. – P. 173-183.
43. De Herder W., Schaik E., Kwekkeboom D. et al New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2011. – Vol.75, №3. – P. 277-284.
44. De Laat J., Pieterman C., Weijmans M. et al Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol.98, №10. – P. 4143-4151.
45. [Diakatou E.](#), [Kaltsas G.](#), [Tzivras M.](#) Somatostatin and dopamine receptor profile of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an immunohistochemical study. // [Endocr. Pathol.](#) – 2011. – Vol.22, №1. – P. 24-30.
46. [Ding Y.](#), [Wang S.](#), [Liu J.](#) et al Neuropsychiatric profiles of patients with insulinomas. // [Eur. Neurol.](#) – 2010. – Vol.63, №1. – P. 48-51.
47. Doherty G. Surgical treatment of neuroendocrine tumors (including carcinoid). // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2013. – Vol.20, №1. – P. 32-36.
48. Dy B., Que F., Thompson D. et al Metastasectomy of neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. // *Am. J. Surg.* – 2014. – Vol.208, №6. – P. 1047-1053.

49. Goretzki P., Starke A., Akca A. Surgery for neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system (GEP-NET). // *Internist (Berl)*. – 2012. – Vol.53, №2. – P. 152-160.
50. Estrozi D., Bacchi C. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. // *Clinics*. – 2011. – Vol.66, №10. – P. 1671-1675.
51. [Falconi M.](#), [Bartsch D. K.](#), [Eriksson B.](#) et al ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol.95, №2. – P. 120-134.
52. Farrell J., Pang J., Kim G. et al Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. // *Cancer Cytopathol.* . – 2014. – Vol.122, №10. – P. 770-778.
53. [Fendrich V.](#), Bartsch D. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. // [Langenbecks Arch. Surg.](#) – 2011. – Vol.396, №3. – P. 299-311.
54. [Fendrich V.](#), Merz M., [Waldmann J.](#) et al Neuroendocrine pancreatic tumors are risk factors for pancreatic fistula after pancreatic surgery. // *Dig. Surg.*–2011. – Vol.28, №4. – P. 263-269.
55. Goodell P., Krasinskas A., Davison J. et al Comparison of methods for proliferative index analysis for grading pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2012. – Vol.137, №4. – P. 576-582.
56. [Hackert T.](#), [Hinz U.](#), [Fritz S.](#) et al Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2011. – Vol.396, №8. – P. 1197-1203.
57. Halfdanarson T., Bamlet W., McWilliams R. et al Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a clinic-based case-control study. // *Pancreas*. – 2014. – Vol.43, №8. – P. 1219-1222.

58. Halperin D., Kulke M. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2012. – Vol.41, №1. – P. 119-131.
59. Haugvik S., Labori K., Waage A. et al Pancreatic surgery with vascular reconstruction in patients with locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. // J. Gastrointest. Surg. – 2013. – Vol.17, №7. – P. 1224-1232.
60. Hellman P., Hessman O., Akerstrom G. et al Stenting of the Superior Mesenteric Vein in Midgut Carcinoid Disease with Large Mesenteric Masses. // World J. Surg. – 2010. – Vol.34, №3. – P. 1373-1379.
61. Hofman M., [Kong G.](#), Neels O. et al High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. // J. Med. Imaging. Radiat. Oncol. – 2012. – Vol.56, №1. – P. 40-47.
62. Huang L., Poultides G., Norton J. Surgical management of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. // Oncology (Williston Park). – 2011. – Vol.25, №9. – P. 794-803.
63. Iordache S., Angelescu R., Filip M. et al Power Doppler endoscopic ultrasound for the assessment of pancreatic neuroendocrine tumors. // Endosc. Ultrasound.– 2012. – Vol.1, №3. – P. 150-155.
64. [Jann H.](#), [Roll S.](#), [Couvelard A.](#) Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. // Cancer. – 2011. – Vol.117, №15. – P. 3332-3341.
65. Jensen R., [Cadiot G.](#), Brandi M. et al ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. // Neuroendocrinology. – 2012. – Vol.95, №2. – P. 98-119.
66. Joseph S., Wang Y., Boudreaux J. et al Neuroendocrine tumors: current recommendations for diagnosis and surgical management. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2011. – Vol.40, №1. – P. 205-231.
67. Karampelas I., Syrigos K., Saif M. Targeted agents in treatment of neuroendocrine tumors of pancreas. // JOP. – 2014. – Vol.15, №4. – P. 351-353.

68. [Kawamoto S.](#), [Shi C.](#), Hruban R. et al Small serotonin-producing neuroendocrine tumor of the pancreas associated with pancreatic duct obstruction. // AJR Am. J. Roentgenol. – 2011. – Vol.197, №3. – P. 482-488.
69. Khan M., Caplin M. Therapeutic management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. // Endocr. Relat. Cancer. – 2011. – Vol.18, №31. – P. 53-74.
70. Khan M., Luong T., Watkins J. et al A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. Br. J. Cancer. – 2013. – Vol.108, №9. – P. 1838-1845.
71. Khasraw M., Townsend A., Price T. et al Objective radiological disease control with Sandostatin monotherapy in metastatic neuroendocrine tumours. // Intern. Med. J. – 2010. – Vol.40, №6. – P. 453-462.
72. [Kimura W.](#), [Tezuka K.](#), [Hirai I.](#) Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. // [Surg. Today.](#) – 2011. – Vol.41, №10. – P. 1332-1343.
73. Kleine M., Schrem H., Vondran F. et al Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours. // Br. J. Surg. – 2012. – Vol.99, №1. – P. 88-94.
74. Klimstra D., Moldin I., Coppola D. et al The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors:A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems // Pancreas. – 2010. – Vol.39, №6. – P. 707-712.
75. [Klöppel G.](#) Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. // Endocr. Relat. Cancer. – 2011. – Vol.18, №1. – P. 1-16.
76. Klöppel G., Rindi G., Perren A. et al The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. // Virchows Arch. – 2010. – Vol.456, №6. – P. 595-597.
77. Kondo N., Ikeda Y. Practical management and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. // Gland. Surg. – 2014. – Vol.3, №4. – P. 276-283.
78. [Krausz Y.](#), [Rubinstein R.](#), [Appelbaum L.](#) et al Ga-68 DOTA-NOC uptake in the pancreas: pathological and physiological patterns. // Clin. Nucl. Med. – 2012. – Vol.37, №1. – P. 57-62.

79. Kulke M., Benson A., Bergsland E. et al Neuroendocrine tumors. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2012. – Vol.10, №6. – P. 724-764.
80. [Kumar R.](#), [Sharma P.](#), [Garg P.](#) et al Role of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. // Eur. Radiol. – 2011. – Vol.21, №11. – P. 2408-2416.
81. Kunz P., Reidy-Lagunes D., Anthony L. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. // Pancreas. – 2013. – Vol.42, №4. – P. 557-577.
82. [Lawrence B.](#), Gustafsson B., [Chan A.](#) et al The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2011. – Vol.40, №1. – P. 1-18.
83. [Lawrence B.](#), Gustafsson B., [Kidd M.](#) et al New pharmacologic therapies for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2010. – Vol.39, №3. – P. 615-628.
84. [Lawrence B.](#), Gustafsson B., [Kidd M.](#) et al The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2011. – Vol.40, №1. – P. 111-134.
85. [Li W.](#), [An L.](#), [Liu R.](#) et al Laparoscopic ultrasound enhances diagnosis and localization of insulinoma in pancreatic head and neck for laparoscopic surgery with satisfactory postsurgical outcomes. // Ultrasound Med. Biol. – 2011. – Vol.37, №7. – P. 1017-1023.
86. Lindholm D., [Oberg K.](#) Biomarkers and molecular imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // Horm. Metab. Res. – 2011. – Vol.43, №12. – P. 832-837.
87. Lopez C., [Waldmann J.](#), [Fendrich V.](#) et al Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. // Langenbecks Arch. Surg. – 2011. – Vol.396, №8. – P. 1187-1196.

88. Lowe K., Khithani A., Liu E. et al Ki-67 labeling: a more sensitive indicator of malignant phenotype than mitotic count or tumor size? // *J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol.106, №6. – P. 724-727.
89. [Ludlam W.](#), [Anthony L.](#) Safety review: Dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors. // [Adv. Ther.](#) – 2011. – Vol.28, №10. – P. 825-841.
90. Massironi S., Rossi R., Casazza G. et al Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. // *Neuroendocrinology.* – 2014. – Vol.100, №2-3. – P. 240-249.
91. Martin-Perez E., Capdevila J., Castellano D. et al Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). // *Neuroendocrinology.* – 2013. – Vol.98, №2. – P. 156-168.
92. [Mayo C.](#), [Pawlik T.](#) Surgical management of neuroendocrine tumors: treatment of localized and metastatic disease. // [Oncology.](#) – 2011. – Vol.25, №9. – P. 794-803.
93. Milan S., Yeo C. Neuroendocrine tumors of the pancreas. // *Curr. Opin. Oncol.* – 2012. – Vol.24, №1. – P. 46-55.
94. Morin E., Cheng S., Mete O. et al Hormone profiling, WHO 2010 grading, and AJCC/UICC staging in pancreatic neuroendocrine tumor behavior. // *Cancer Med.* – 2013. – Vol.2, №5. – P. 701-711.
95. [Patel C.](#), [Matson M.](#) The role of interventional venous sampling in localising neuroendocrine tumours. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2011. – Vol.18, №4. – P. 269-277.
96. Paul T., Jacob J., Vasan S. et al. Management of insulinomas: analysis from a tertiary care referral center in India. // [World J. Surg.](#) – 2008. – Vol.32, №4. – P. 576-582.
97. Oberg K. Biotherapies for GEP-NETs. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol.26, №6. – P. 833-841.

98. [Oberg K.](#) Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. // [Endocr. Relat. Cancer.](#) – 2011. – Vol.18, №1. – P. 17-25.
99. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. et al Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol.23, №7. – P. 124-130.
100. Oberstein P., Saif M. Update on prognostic and predictive biomarkers for pancreatic neuroendocrine tumors. // *JOP.* – 2012. – Vol.13, №4. – P. 368-371.
101. O’Toole D., Rindi G., Plockinger U. et al ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Rare Metastases from Digestive Neuroendocrine Tumors: Rationale and Working Framework. Introduction. // *Euroendocrinology.* – 2010. – Vol.91. – P. 324-325.
102. [Panzuto F.](#), [Boninsegna L.](#), [Fazio N.](#) et al Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.329, №17. – P. 2372-2377.
103. [Pavel M.](#), [Baudin E.](#), [Couvelard A.](#) et al ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. // *Neuroendocrinology.* – 2012. – Vol.95, №2. – P. 157-176.
104. [Pepe G.](#), [Moncayo R.](#), [Bombardieri E.](#) et al Somatostatin receptor SPECT. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol.39, №1. – P. 41-51.
105. Reid M., Balci S., Saka B. et al Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. // *Endocr. Pathol.* – 2014. – Vol.25, №1. – P. 65-79.
106. Reubi J., Klovs L., Waser B., et al Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. // *Cancer Res.* 1990.-Vol.50, №18. – P.5969-5977.
107. [Rindi G.](#), [Wiedenmann B.](#) Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol.8, №1. – P. 54-64.
108. Richards M., Thompson G., Farley D. et al Setting Bar for Laparoscopic Resection of Sporadic Insulinoma. // *World J. Surg.* – 2011. – Vol.35, №4. – P. 785-789.

109. Rossi R., Burroughs A., Caplin M. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol.21, №7. – P. 2398-2405.
110. Rustagi T., Farrell J. Endoscopic diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol.48, №10. – P. 837-844.
111. Saif M. Pancreatic neoplasm in 2011: an update. // *JOP.* – 2011. – Vol.12, №4. – P. 316-321.
112. Scharf M., Mueller D., Koenig U. et al Management of a metastasized high grade insulinoma (G3) with refractory hypoglycemia: case report and review of the literature. // *Pancreatology.* – 2014. – Vol.14, №6. – P. 542-545.
113. [Scherübl H.](#), Jensen R., [Cadiot G.](#) et al Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. // [World J. Gastrointest Endosc.](#) – 2011. – Vol.3, №7. – P. 133-139.
114. Schillaci O. Can PET/CT guide the personalized treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms? // *J. Nucl. Med.* – 2014. – Vol.55, №11. – P. 1757-1758.
115. [Spinelli A.](#), [Del Fabbro D.](#), [Sacchi M.](#) et al Intraoperative ultrasound with contrast medium in resective pancreatic surgery: a pilot study. // *World J. Surg.* – 2011. – Vol.35, №11. – P. 2521-2527.
116. Strosberg J. Systemic treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETS): current approaches and future options. // *Endocr. Pract.* – 2014. – Vol.20, №2. – P. 167-175.
117. Sward C., Bernhardt P., Ahlman H., et al Octreotate Treatment in Patients with Disseminated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: The Value of Measuring Absorbed Dose to the Kidney. // *World J. Surg.* – 2010. – Vol.34, №3. – P. 1368-1372.
118. [Teunissen J.](#), [Kwekkeboom D.](#), [Valkema R.](#) et al Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011. – Vol.18, №1. – P. 27-51.

119. Toumpanakis C., Caplin M. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // *Semin. Oncol.* – 2013. – Vol.40, №1. – P. 56-68.
120. Unno J., Kanno A., Masamune A. et al The usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors based on the World Health Organization classification. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol.49, №11. – P. 1367-1374.
121. [Varas M.](#), [Gornals J.](#), [Prieto J.](#) et al Diagnostic protocol for pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2012. – Vol.104, №1. – P. 29-32.
122. [Vezzosi D.](#), [Walter T.](#), [Laplanche A.](#) et al Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. // [Int. J. Biol. Markers.](#) – 2011. – Vol.26, №2. – P. 94-101.
123. [Walter T.](#), [Brixi-Benmansour H.](#), [Lombard-Bohas C.](#) et al New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol.44, №3. – P. 95-105.
124. Wang D., Zhang D., Qiu M. et al Prognostic factors and survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. // *Tumour Biol.* – 2011. – Vol.32, №4. – P. 697-705.
125. Wang W., Seeruttun S., Fang C. et al Comprehensive treatment of a functional pancreatic neuroendocrine tumor with multifocal liver metastases. // *Chin. J. Cancer Res.* – 2014. – Vol.26, №4. – P. 501-506.
126. Weber H. Medical treatment of neuroendocrine tumours. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2013. – Vol.20, №1. – P. 27-31.
127. [Wiesli P.](#), [Uthoff H.](#), [Perren A.](#) et al Are biochemical markers of neuroendocrine tumors coreleased with insulin following local calcium stimulation in patients with insulinomas? // *Pancreas.* – 2011. – Vol.40, №7. – P. 995-999.

128. [Williamson J.](#), [Thorn C.](#), [Spalding D.](#) et al Pancreatic and peripancreatic somatostatinomas. // [Ann. R. Coll. Surg. Engl.](#) – 2011. – Vol.93, №5. – P. 356-360.
129. [Yim K.](#) Role of biological targeted therapies in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. // [Endocrine.](#) – 2011. – Vol.40, №2. – P. 181-186.
130. [Zandieh S.](#), Gambini J., [Haller J.](#) et al 99mTc-Tektrotyd SPECT/MRI in the Diagnosis of a Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor. // [Clin. Nucl. Med.](#) – 2012. – Vol.37, №4. – P. 84-85.
131. Zhao Y., Zhan H., Zhang T. et al Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. // [J. Surg. Oncol.](#) – 2011. – Vol.103, №2. – P. 169-174.