

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко

А.Ф. ЧЕРНОУСОВ, А.В. ЕГОРОВ, Г.Х. МУСАЕВ, Е.В. ФОМИНЫХ, С.А. КОНДРАШИН, И.А. ВАСИЛЬЕВ, В.А. ПАРНОВА, О.В. АНИСИМОВА

Neuroendocrine tumors of a pancreas: 30 year's experience of clinic of faculty surgery of N.N. Burdenko

A.F. CHERNOUSOV, A.V. EGOROV, G.H. MUSAEV, E.V. FOMINYKH, S.A. KONDRASHIN, I.A. VASILYEV, V.A. PARNOVA, O.V. ANISIMOVA

Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А.Ф. Черноусов), Москва; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко обладает опытом лечения 342 пациентов с нейроэндокринными опухолями гепатопанкреатодуоденальной области. В клинике применяются оригинальные алгоритмы диагностического поиска, комплексного лечения и послеоперационного ведения пациентов с нейроэндокринными опухолями, которые позволили добиться 100% пятилетней выживаемости после радикальных вмешательств и снизить частоту послеоперационных осложнений в 1,6 раза.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, хирургическое лечение, биотерапия.

N.N. Burdenko surgery clinic have an experience of treatment of 342 patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Original algorithms of diagnosis, complex treatment and postoperative management were applied. We achieved 100% five-year survival rate after radical surgery and reduced postoperative complications 1.6 times.

Key words: neuroendocrine tumors, surgical treatment, biotherapy.

Введение

Частота нейроэндокринных опухолей (НЭО) составляет от 2 до 5 впервые выявленных наблюдений на 100 000 населения в год [43]. Среди НЭО желудочно-кишечного тракта до 70—80% составляют новообразования поджелудочной железы, частота которых продолжает расти, что обусловлено увеличением диагностических возможностей и большей информированностью врачей о данной нозологии. Большинство НЭО поджелудочной железы являются нефункционирующими, т.е. не сопровождаются клинической картиной гормональной гиперпродукции, что создает определенные трудности в диагностике подобных образований, либо они являются случайной находкой при исследованиях, выполненных по поводу другого заболевания. Нередко диагностический поиск начинается при выявлении отдаленных метастазов. При гормонально-активных НЭО поджелудочной железы у пациентов могут развиваться тяжелые патологические состояния, обусловленные выработкой того или иного гормона: гипогликемическая болезнь, синдромы Золлингера—Эллисона, Вернера—Моррисона и глюкагономы. Кроме того, к возникновению некоторых из этих синдромов может приводить не только новооб-

разование поджелудочной железы, но и НЭО другой локализации, прежде всего желудка и двенадцатиперстной кишки [29, 40, 43].

НЭО образованы клетками с фенотипом, подобным нормальным энтерохромаффинным клеткам, вырабатывающим гормоны. Выделяют приблизительно 14 различных видов подобных клеток, что делает желудочно-кишечный тракт фактически самым большим эндокринным органом человека. Отличительной особенностью нейроэндокринных клеток является секреция общих и специфических маркеров. К общим маркерам, выделяемым всеми клетками, относятся хромогранин А, синаптофизин и нейрон-специфическая энолаза. Секреция специфических гормонов определяется типом клеток, из которых построена опухоль.

Впервые нейроэндокринные новообразования были описаны S. Oberndorfer в 1907 г. термином «карциноид» [41]. В последующем E. Williams и M. Sandler предложили классификацию карциноидных опухолей, исходя из локализации образования относительно отдела кишечной трубки эмбриона. Однако в дальнейшем возникла необходимость разработки классификации, отражающей многообразие этой группы новообразований и позволяющей прогнозировать их злокачественный потенциал.

Таблица 1. Классификация ВОЗ (2010 г.)

Класс	Наименование	Индекс Ki-67, %	Количество митозов (10 РПЗ)
Grade 1	Нейроэндокринная опухоль	<2	<2
Grade 2	Нейроэндокринная опухоль	2–20	2–20
Grade 3	Нейроэндокринная карцинома	>20	>20

Последняя классификация ВОЗ 2010 г. [12, 28] включает 3 класса в зависимости от индекса пролиферативной активности Ki-67 (табл. 1).

Диагностика гормонально-активных новообразований складывается из установления синдромного диагноза, а для подтверждения нейроэндокринной природы нефункционирующих опухолей — из исследования неспецифических маркеров нейроэндокринных опухолей, а также морфологической верификации [15]. Вторым этапом диагностического поиска является топическая диагностика, которую нередко затрудняют малые размеры функционирующих опухолей поджелудочной железы [33]. Еще большую проблему представляет выявление участков незидиобластома и микроаденом, а также эктопированных новообразований. Немалые трудности возникают также при диагностике синдрома множественной эндокринной неоплазии, частью которого в 15–60% наблюдений являются НЭО поджелудочной железы, что может существенным образом влиять на тактику, объем и прогноз последующего лечения [42].

Результаты хирургического лечения таких больных также оставляют желать лучшего, что связано с большей частотой послеоперационных осложнений (25–40%) по сравнению с этим показателем у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы и нередко с возникновением рецидива заболевания из-за неадекватного объема оперативного вмешательства [19, 31]. В связи с изложенным выше считаем необходимым поделиться нашим опытом диагностики и лечения НЭО поджелудочной железы.

Материал и методы

С 1982 по 2012 г. в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова находились на лечении 342 пациента с НЭО гепатопанкреатодуоденальной области. Возраст больных колебался от 15 до 72 лет (в среднем 44 ± 6 лет). Инсулиномы или незидиобластомы с микроаденоматозом выявлены у 257 больных, гастриномы — у 52, ВИПомы — у 3, глюкагономы — у 4, нефункционирующие опухоли — у 26 пациентов. Такое распределение больных с преобладанием инсулинпродуцирующих опухолей связано со спецификой госпитализации пациентов в наш стационар. НЭО локализовались не только в поджелудочной

железе, но и в двенадцатиперстной кишке и парапанкреатической клетчатке — в 6, в желудке — в 2 наблюдениях. Множественные образования диагностированы у 51 (15%) пациента, злокачественные — в 82 (24%) наблюдениях. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) был выявлен у 54 (16%) больных.

Ранее те или иные оперативные вмешательства в связи с подозрением на опухоль или развитием ее осложнений были произведены 23% больных.

Для постановки синдромного диагноза наряду с изучением клинической картины заболевания исследовали уровень гормонов, которые может секретировать опухоль (инсулин С-пептид, проинсулин, гастрин, глюкагон и ВИП). У больных с нефункционирующими или злокачественными опухолями определяли уровень хромогранина А. В целях исключения синдрома МЭН-1 изучали гормональный профиль возможных органов-мишеней — гипофиза и паращитовидных желез (СТГ, АКТГ, пролактин, паратгормон). В случае подозрения на органический гиперинсулинизм в обязательном порядке проводили пробу с голоданием, в сомнительной ситуации с диагностикой гастриномы прибегали к тесту с острой гиперкальциемией и белковой пробой.

На следующем этапе для проведения топической диагностики применяли следующие методы исследования: чрескожное УЗИ, трехфазную КТ или МРТ органов брюшной полости, эндоскопическое УЗИ — эндоУЗИ ($n=115$), а при гормонально-активных опухолях в ряде наблюдений — сочетанное ангиографическое исследование, включающее селективную ангиографию с артериально-стимулированным забором крови (АСЗК) из печеночной вены с последующим определением уровней гормонов ($n=167$). Больным, топический диагноз у которых был неясен, выполняли сцинтиграфию соматостатиновых рецепторов с ^{111}In (ССР) ($n=20$). Во время проведения интраоперационной ревизии, начиная с 1989 г., в обязательном порядке выполняли интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ), а при необходимости эндоскопическую трансиллюминацию.

При неясности диагноза проводили биопсию образований поджелудочной железы и печени под контролем УЗИ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Для исключения синдрома МЭН-1 наряду с гормональными исследованиями использовали лучевые методы диагностики органов-мишеней, а также изучение

Таблица 2. Чувствительность методов топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной зоны (показатели в процентах)

Метод диагностики	Чувствительность	
	данные ФХК	данные литературы [6, 12, 35]
УЗИ	49	25—60
МСКТ с внутривенным контрастированием	85	80—92
МРТ	49	30—75
ЭндоУЗИ	86	80—95
Сочетанное ангиографическое исследование	92	90—100
ССР с ¹¹¹ In	79	57—93
Интраоперационная пальпация	85	60—85
ИОУЗИ	98	85—100

семейного анамнеза. Из методов топической диагностики для этой цели с 1996 г. стали применять МРТ гипофиза, УЗИ паращитовидных желез, при необходимости их скintiграфию и КТ надпочечников.

Были оперированы 334 пациента, 24 проводили биотерапию аналогами соматостатина, из них 3 больным в сочетании с системной химиотерапией, 4 в сочетании с иммунотерапией.

Характер выполненных оперативных вмешательств: энуклеация опухоли — 172, дистальная резекция поджелудочной железы — 134, гастропанкреатодуоденальная резекция — 13, резекция печени — 7, гастрэктомия — 3, диагностическая лапаротомия — 15. В 8 наблюдениях в послеоперационном периоде проводили химиоэмболизацию метастазов печени и их склерозирование.

Результаты лечения в сроки более 5 лет изучены у 220 (66%) больных.

Результаты и обсуждение

У большинства пациентов (92%) с гормонально-активными НЭО при изучении клинической картины нами был поставлен тот или иной синдромный диагноз. Чувствительность пробы с голоданием, проводимой при органическом гиперинсулинизме, составила 99%. У 87% пациентов с упорно рецидивирующей язвой вследствие синдрома Золлингера—Эллисона тест с кальциевой нагрузкой позволил подтвердить диагноз гастриномы. Чувствительность неспецифического маркера НЭО хромогранина А составила 77%, специфичность — 90%.

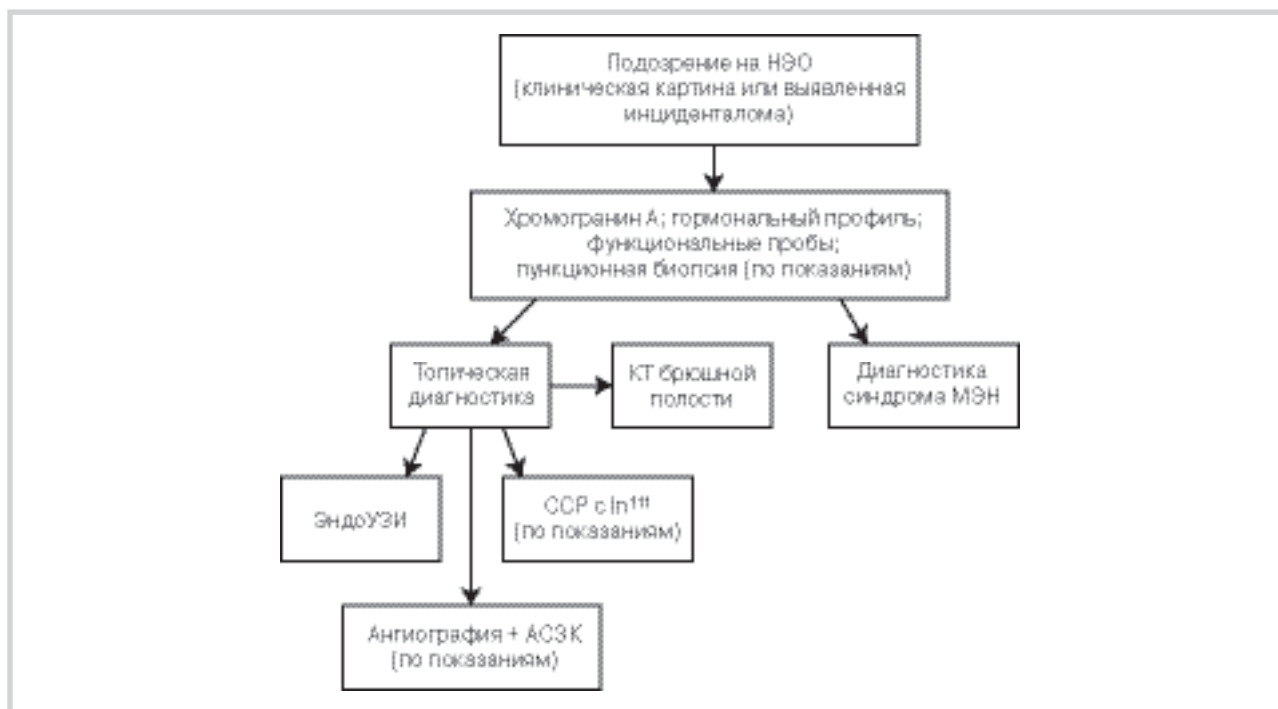
Результаты проведения топической диагностики представлены в **табл. 2**.

Частота послеоперационных осложнений составила 30%, общая летальность — 4,7%. Изучение отдаленных результатов лечения показало, что рецидив заболевания через 5 лет после удаления доброкачественной опухоли развился у 5%, при оперативном лечении незидиобластома и микроаденоматоза — в 50% наблюдений через 3 года. В случае МЭН-1 рецидив клинических симптомов был отмечен у 16% пациентов. Пятилетняя выживаемость ради-

кально оперированных больных составила 100%. Пятилетняя выживаемость после циторедуктивных вмешательств достигла 64%. В последние годы этой группе больных мы проводили химио- и биотерапию. Оценить у них медиану выживаемости не представляется возможным, так как в сроки до 3 лет все пациенты живы. Четырехлетняя выживаемость пациентов, которым циторедуктивное вмешательство было невыполнимо, на фоне комплексного консервативного лечения составила 66%.

Представление о нейроэндокринных новообразованиях за последние годы сильно изменилось благодаря изучению биологии нейроэндокринной опухоли клетки. Тем не менее ранняя диагностика НЭО остается довольно сложной проблемой как из-за малой доступности необходимой лабораторно-диагностической базы, так и из-за большого спектра специалистов, к которым первоначально обращаются больные с НЭО. В настоящее время мы имеем крупнейший в Европе опыт лечения гормонально-активных НЭО поджелудочной железы. По нашим данным, до 1997 г. средний срок от появления первых признаков гипогликемической болезни до постановки синдромного диагноза составлял 4,6 года, и только у 9% больных диагноз был установлен в течение первого года [1]. За последние 15 лет отмечается положительная динамика в виде роста данного показателя до 30%. Однако по-прежнему у 78% пациентов с синдромом Золлингера—Эллисона до выявления гормональной причины язвенных изменений выполняют различные хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте.

Синдромная диагностика включает тщательное изучение клинических проявлений заболевания, а также лабораторное определение уровня гормонов, входящих в круг дифференциального диагноза. В случае неясности диагноза необходимо исследование хромогранина А — наиболее информативного неспецифического маркера НЭО, чувствительность которого достигает 96% [8, 38]. Следует также отметить корреляцию уровня хромогранина А и опухолевой массы, что позволяет использовать этот маркер при злокачественных НЭО для контроля прогрессии или эффективности терапии заболевания. По



Алгоритм диагностического поиска НЭО поджелудочной железы.

нашим данным, динамика уровня этого онкомаркера оказалась информативной в 82% наблюдений. Также при сомнительном синдромном диагнозе необходимо применение нагрузочных функциональных проб: для инсулиномы — пробы с голоданием, для гастриномы — пробы с секретинном [32, 40]. Альтернативой теста с секретинном является используемая в нашей стране проба с острой гиперкальциемией [5, 10], чувствительность которой ниже — 87%.

Далее считаем необходимым проведение топической диагностики, что позволяет уменьшить интраоперационную травму при ревизии поджелудочной железы, снизить количество диагностических лапаротомий, а также выбрать оптимальную тактику лечения при множественном поражении поджелудочной железы. Наиболее информативным методом топической диагностики опухолей поджелудочной железы является эндоУЗИ, которое позволяет выявить образования размером до 2—3 мм, а также выполнить биопсию при необходимости определения злокачественного потенциала образования. Чувствительность данной методики составила 86%, что соответствует данным литературы [12].

Распространенным методом лучевой диагностики опухолевых образований, а также контролем за динамикой онкологического процесса является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). По данным ряда авторов, сочетание КТ с эндоУЗИ позволяет выявить НЭО поджелудочной железы в 100% наблюдений [12]. Начиная с 1994 г. во всех наблюдениях при гормонально-активных НЭО поджелудочной железы мы применяем обе эти методики.

В настоящее время по мере широкого внедрения эндоУЗИ и МСКТ проведение сочетанного ангиографического исследования считаем целесообразным только при наличии опухоли, не выявленной по данным неинвазивных методов, подозрении на множественные образования, незидиобластоз, синдром МЭН или рецидив заболевания. Немаловажно, что это исследование не только имеет высокую информативность (90—100%), но и позволяет дифференцировать гормонально-активные новообразования от нефункционирующих [15, 37]. Такая информация дает возможность прибегнуть к органосберегающим вариантам вмешательств при синдроме МЭН [42].

Диагностика нефункционирующих НЭО поджелудочной железы отличается от диагностики гормонально-активных. Это часто связано со случайным обнаружением подобных образований во время исследований по поводу других заболеваний. В таких ситуациях необходимо проведение дифференциальной диагностики с аденокарциномой поджелудочной железы [16, 22, 25].

Используемый последние 10 лет алгоритм диагностического поиска НЭО поджелудочной железы (**см. рисунок**) включает исследование гормонального профиля, УЗИ, МСКТ и эндоУЗИ, по показаниям — сочетанное ангиографическое исследование, сцинтиграфию соматостатиновых рецепторов и пункционную биопсию с последующим иммуногистохимическим исследованием. Благодаря этому на дооперационном этапе удалось локализовать до 95% гормонально-активных НЭО и во всех наблю-

дениях дифференцировать аденокарциному от нефункционирующей опухоли. Обязательное использование ИОУЗИ позволяет снизить травматизацию при мобилизации поджелудочной железы, точно определить топографоанатомическое взаимоотношение опухоли, главного панкреатического, общего желчного протоков и кровеносных сосудов. В 45% энуклеаций ИОУЗИ дало возможность выбрать доступ к новообразованию, в 25% вмешательств после выполнения ИОУЗИ была изменена операционная тактика.

Необходимо также отметить важность выявления наследственных синдромов, сопровождающихся возникновением НЭО поджелудочной железы, наиболее частым из которых является синдром МЭН-1 [24].

При этом синдроме возможно возникновение первичного гиперпаратиреоза, НЭО поджелудочной железы и аденом передней доли гипофиза. Наличие синдрома МЭН-1 влияет не только на лечебную тактику, но и на прогноз заболевания. Морфологически при этом синдроме чаще отмечаются множественные поражения одного и того же органа, явления диффузной гиперплазии и микроаденоматоза. Проведение скрининга данного синдрома, включающего исследование семейного анамнеза, гормонального профиля (ионизированный кальций, паратгормон, гастрин, инсулин, панкреатический полипептид, хромогранин А, пролактин, СТГ, АКТГ) и цитогенетическое исследование родственников больного позволило увеличить выявляемость данного синдрома с 5 до 25% среди пациентов с НЭО поджелудочной железы за последние 10 лет.

Единственным радикальным методом лечения функционирующих НЭО поджелудочной железы является хирургический [14, 17, 23]. Такие вмешательства, как гастрэктомия при синдроме Золлингера—Эллисона, выполняли ранее при отсутствии чувствительных методов топической диагностики и современных антисекреторных препаратов. Симптоматическая терапия может рассматриваться лишь как этап предоперационной подготовки больного. Исключением в данном случае является синдром Золлингера—Эллисона в рамках МЭН, что связано с высокой частотой рецидива заболевания после оперативного лечения, меньшей частотой злокачественных форм, а также удовлетворительным эффектом антисекреторной терапии. Показание к оперативному лечению в этой ситуации наряду с неэффективностью консервативного лечения считаем размер обнаруживаемых образований 2 см и более, что является фактором риска отдаленных метастазов [9, 30]. Аналогичные размеры нефункционирующих НЭО служат показанием к их удалению [7, 18]. Опухоли меньшего диаметра следует наблюдать, используя методы лучевой диагностики и определение хромогранина А.

При злокачественных НЭО поджелудочной железы наилучших результатов можно достичь, применяя лишь оперативные методы лечения [24]. В большинстве наблюдений единственным критерием злокачественности на момент операции являются отдаленные метастазы и поражение лимфатических узлов. Остальным пациентам окончательный диагноз устанавливают после планового морфологического исследования. В этих ситуациях, как и большинство хирургов [23, 39], мы являемся сторонниками активной хирургической тактики, несмотря на технические трудности выполнения этих оперативных вмешательств. При невозможности радикальной операции необходимо стремиться выполнить циторедуктивное вмешательство с последующей химио-, биотерапией [13, 26].

Для воздействия на неудаленные метастатические узлы в печени целесообразно использовать физические методы воздействия (РЧА, микроволновая термоабляция, криодеструкция), а также селективные методы химиоэмболизации [3, 27, 34].

Частота осложнений в ближайшем послеоперационном периоде в нашем исследовании составила 32,6%, летальность — 4,7%, что в целом соответствует данным литературы [4, 20], хотя в последние годы ведущие зарубежные клиники приводят и более обнадеживающие результаты лечения [11, 36]. По нашим данным, наиболее часто встречались различные формы деструктивного панкреатита. Для улучшения непосредственных результатов лечения мы стали применять лечебную тактику, аналогичную таковой у больных острым панкреатитом, основанную на обязательном использовании синтетических аналогов соматостатина в интра- и послеоперационном периоде; применении назоинтестинальной интубации с первых суток, рациональной антибиотикотерапии и тщательной коррекции гликемии. Важен также учет отрицательных и положительных факторов прогноза, что влияет на выбор метода операции и доз препаратов в послеоперационном периоде [2].

Использование для профилактики послеоперационного панкреатита схем, основанных на синтетических аналогах соматостатина (октреотид, октреотид-депо, сандостатин), позволило снизить его частоту с 44 до 24%. В целом применяемый алгоритм лечения привел к снижению летальности в 2,6 раза, а послеоперационных осложнений в 1,6 раза.

Отдаленные результаты лечения, приведенные нами и ведущими медицинскими центрами, в целом обнадеживающие. Относительно неблагоприятный прогноз отмечен при злокачественных НЭО, особенно с отдаленными метастазами (пятилетняя выживаемость в зависимости от типа опухоли колеблется от 30 до 80%), однако он, несомненно, лучше, чем при аденокарциноме поджелудочной железы, что требует активной тактики лечения даже в

Таблица 3. Результаты биотерапии 30 больных аналогами соматостатина длительного действия (депо-форм)

Эффект лечения	Клинический эффект (n=30)	Хромогранин А (n=30)	Гормональный профиль (n=14)	Данные УЗИ и КТ (n=25)
Положительная динамика	15	12	4	6
Стабилизация	11	17	9	14
Отрицательная динамика	4	1	1	5

случае невозможности радикального удаления опухоли [21, 39].

Мы обладаем опытом консервативного лечения 30 пациентов с НЭО аналогами соматостатина длительного действия (депо-форм) в дозе 30 мг/28 дней. Результаты лечения представлены в табл. 3. Мы, как и другие авторы [26, 28, 30, 35], считаем обоснованным применение аналогов соматостатина не только для контроля за различными синдромами гормональной гиперпродукции и лечения карциноидного криза, но и в качестве препаратов, оказывающих антипролиферативное действие при НЭО 1-го и 2-го класса по классификации ВОЗ (G1 и G2). В течение четырех лет от начала проводимой терапии живы 27 из 30 пациентов.

В заключение необходимо отметить, что диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются мультидисциплинар-

ной проблемой на всех этапах ее решения, что требует обследования, лечения и дальнейшего наблюдения данной группы пациентов в условиях специализированных учреждений, имеющих необходимый набор специалистов и соответствующую клинико-лабораторную и диагностическую базу. Диагностическая и лечебная тактика эволюционировала как за рубежом, так и в нашей стране, что способствовало значительным успехам. Однако диагностические ошибки встречаются у всех, что связано с многообразной клинической картиной и сложностями диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Кроме того, если по вопросам показаний и объема хирургического лечения у большинства крупнейших специалистов существует консенсус, то однозначных подходов к методам циторедукции, а также схемам химио- и биотерапии не существует до настоящего времени.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонпродуцирующих опухолей поджелудочной железы. Хирургия 2005; 9: 19–24.
- Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А., Хоробрых Т.В., Анисимова О.В., Парнова В.А. Факторы, определяющие непосредственные результаты хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы. Хирургия 2011; 6: 60–65.
- Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Гранов Д.А. Артериальная химиоэмболизация в лечении больных метастазами злокачественного карциноида в печень. Анналы хир гепатол 2010; 3: 19.
- Хижа В.В. Особенности клинической картины, диагностики и лечения органического гиперинсулинизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб 2002.
- Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Кондрашин С.А. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей и синдрома Золингера—Эллисона. Вестн хир гастроэнтерол 2007; 3: 17–26.
- Abgral R., Lebouleux S., Déandres D. et al. Performance of (18) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3: 665–671.
- Akerström G., Hellman P. Surgical aspects of neuroendocrine tumours. Eur J Cancer 2009; 45: Suppl 1: 237–250.
- Ardill J.E., Erikkson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas and gut. Endocr Relat Cancer 2003; 10: 4: 459–462.
- Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Schweiz Rundsch Med Prax 2007; 96: 1–2: 19–28.
- Auernhammer C.J., Göke B. Medical treatment of gastrinomas. Wien Klin Wochenschr 2007; 119: 19–20: 609–615.
- Bartsch D.K., Fendrich V., Langer P., Celik I., Kann P.H., Rothmund M. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 2005; 242: 757–764.
- Bushnell D.L., Baum R.P. Standard imaging techniques for NETs. Endocrinol Metab Clin North Am 2011; 40: 1: 153–162.
- Chung J.C., Choi D.W., Jo S.H. et al. Malignant nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: predictive factors for survival after surgical treatment. World J Surg 2007; 31: 3: 579–585.
- Cisco R.M., Norton J.A. Surgery for gastrinoma. Adv Surg 2007; 41: 165–176.
- Dadan J., Wojskowitz P., Wojskowitz A. Neuroendocrine tumors of the pancreas. Wiad Lek 2008; 61: 1–3: 43–47.
- Dixon E., Pasieka J.L. Functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. Curr Opin Oncol 2007; 19: 1: 30–35.
- Dolan J.P., Norton J.A. Essential Practice of Surgery Basic Science and Clinical Evidence Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Gastrointestinal Tract and Carcinoid Disease. New York: Springer-Verlag 2003; 786.
- Dralle H., Krohn S.L., Karges W. et al. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. World J Surg 2004; 28: 12: 1248–1260.
- Egorov A., Kondrashin S., Mусаev G., Gurevich L., Vasilev I., Anisimova O., Parnova V., Askenderova E. 20-years experience in diagnosis and treatment of insulinoma in Burdenko Surgery Clinic. Abstracts of the 7th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. Berlin 2010; 16.
- Espana-Gomes N.M., Velasques-Fernandes D. et al. Pancreatic insulinoma: a surgical experience. World J Surg 2009; 33: 1966–1970.
- Faggiano A., Mansueto G., Ferolla P. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of neuroendocrine tumors. J Endocrinol Invest 2008; 31: 3: 216–223.
- Falconi M., Bettini R. et al. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors JOP. J Pancreas (Online) 2006; 7: 1 Suppl: 150–156.
- Falconi M., Plockinger U., Kwekkboom D. et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. Neuroendocrinology 2006; 84: 196–211.
- Fendrich V., Bartsch D.K. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. Langenbecks Arch Surg 2011; 396: 3: 299–311.

25. *Franko J., Feng W., Yip L.J. et al.* Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *Gastrointest Surg* 2010; 14: 3: 541—548.
26. *Hansen C.P., Knigge U.* Biotherapy of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Ugeskr Laeger* 2008; 170: 24: 2145—2148.
27. *Hellman P., Ladjevardi S., Skogseid B. et al.* Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg* 2002; 26: 1052—1056.
28. *Imamura M., Denryoku K.* Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 36: 4519—4525.
29. *Ito T., Sasano H., Tanaka M. et al.* Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 2: 234—243.
30. *Janson E.T., Sorbye H., Welin S. et al.* Nordic guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010; 49: 6: 740—756.
31. *Jeffrey A., Norton M.D.* Essential Practice of Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. New York: Springer 2003; 786.
32. *Jensen R., Niederle B., Mitry E., Ramage J.K.* Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173—182.
33. *Kaltsas G., Besserg G.M., Grossman A.* The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine reviews* 2004; 25: 3: 458—511.
34. *Karabulut K., Akyildiz H.Y., Lance C. et al.* Multimodality treatment of neuroendocrine liver metastases. *Surgery* 2011; 150: 2: 316—325.
35. *Kulke M.H., Anthony L.B., Bushnell D.L., de Herder W.W. et al.* NANETS treatment guidelines: well-differentiated NETs of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 6: 735—752.
36. *Mabrut J.Y., Boulez J., Peix J.L. et al.* Laparoscopic pancreatic resections. *Ann Chir* 2003; 128: 7: 425—432.
37. *Massironi S., Sciola V., Peracchi M. et al.* Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterology* 2008; 35: 14.
38. *Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F. et al.* Chromogranin A — biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 9: 2427—2443.
39. *Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1: 61—72.
40. *Modlin I.M., Oberg K.* A Century of Advanced in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Felsenstein CCCP, Hannover, Germany 2008.
41. *Oberndorfer S.* Karzinoide Tumoren des Dundarms. *Frankf Z Pathol Int* 1907; 1: 425—432.
42. *Vasiliev I., Egorov A., Kondrashin S., Musaev G., Anisimova O., Parnova V.* Managements of patients with multiple pancreatic tumors. Abstracts of the 8th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, Lisbon 2011; 168.
43. *Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al.* One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 18: 3063—3072.

Поступила 15.05.13