

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Ивашов Иван Валерьевич

**Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы  
в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Егоров Алексей Викторович

Москва - 2020

## Оглавление

Введение .....	3
ГЛАВА 1. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1 ТИПА .....	9
1.1. Обзор литературы .....	9
1.2. Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы .....	12
1.3. Общие сведения о нейроэндокринных опухолях и их клинические проявления .....	16
1.4. Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа .....	25
1.5. Лечение .....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	51
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов и критерии включения .	51
2.2. Методы обследования пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы .....	60
2.3. Топическая диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы .....	61
2.4. Характер выполненных хирургических вмешательств .....	65
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	70
3.1. Непосредственные результаты хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы .....	70
3.2. Отдаленные результаты наблюдения пациентов после хирургического лечения по поводу спорадических нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы .....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	109
4.1. Обсуждение непосредственных результатов .....	112
4.2. Обсуждение отдаленных результатов .....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	132
ВЫВОДЫ .....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	147
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	148

## Введение

**Актуальность темы исследования.** По данным G. Rindi и F. Inzani, распространенность нейроэндокринных опухолей (НЭО) составляет от 2 до 5 впервые диагностированных случаев на 100 тыс. популяции в год и не зависит от гендерного признака. Среди НЭО гастроинтестинального тракта до 70-80% формируют неоплазии поджелудочной железы, частота последних продолжает возрастать, данная тенденция сопряжена с повышением информированности клиницистов о данной нозологии и появлением высококласного диагностического оборудования [193,194].

Большинство НЭО поджелудочной железы функционально неактивны, т.е. для них не характерна клиническая картина повышенной продукции гормонов, этим определяется сложность в их диагностике и выборе тактики лечения. В отдельных случаях, выявление отдаленных метастазов формирует диагностический алгоритм НЭО. Нередко, гормонально-активные НЭО ПЖ приводят к серьезным патологическим состояниям, которые обусловлены секрецией определенного гормона и проявляются гипогликемической болезнью, синдромами Вернера-Моррисона, Золлингера-Эллисона и глюкагономы, [195-197]. Среди НЭО поджелудочной железы наиболее часто встречается  $\beta$ -клеточная опухоль (инсулинома), распространенность последней составляет 80-90% всех функционирующих новообразований этого органа. Данная патология в трех-летний период от ее манифестации приводит к серьезным, как правило, необратимым изменениям в организме пациента, обуславливает выраженную энцефалопатию и потерю трудоспособности [184].

Данные опухоли могут быть не только спорадическими, и в 15-60% наблюдений являются частью синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа (МЭН-1 или синдром Вермера). Данный синдром характеризуется синхронными или последовательно развивающимися эндокринно-клеточными гиперпластическими процессами и опухолями околощитовидных желез, поджелудочной железы, аденогипофиза, желудочно-кишечного тракта, реже — надпочечников, яичников, щитовидной железы, тимуса и легких. Подтверждение

множественной эндокринной неоплазии 1 типа крайне важно, так как наличие этого наследственного синдрома главным образом влияет на последующую терапевтическую тактику и прогноз заболевания [89,159,184].

Лечение НЭО в рамках синдрома МЭН-1 представляет значительные трудности, особенно в тех случаях, когда гиперфункциональные эндокринные синдромы НЭО ПЖ сочетаются с поражением остальных эндокринных желез. Также возникают значительные трудности в выборе алгоритма лечения по сравнению со спорадическими опухолями, что обусловлено синхронным возникновением опухолей и нередким образованием микроаденом и гиперпластических процессов в эндокринной ткани органов мишеней [152,157,158,160].

Только хирургический подход к лечению местно-распространенных и локализованных форм НЭО ПЖ признан потенциально радикальным. Несмотря на набранный опыт, в хирургическом лечении панкреатических НЭО много нерешенных вопросов. Так, в настоящий момент, нет единого алгоритма по тактике оперативного лечения НЭО поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1, в зависимости от типа, размера, потенциала злокачественности, локализации, гормональной активности, количества опухолей.

Таким образом, необходимо создать наиболее рациональный алгоритм оперативного лечения панкреатических НЭО ассоциированных с синдромом множественной эндокринной неоплазии первого типа: 1. последовательность оперативных вмешательств при поражении органов мишеней; 2. объем хирургического лечения при множественных новообразованиях поджелудочной железы, ориентируясь на частоту рецидивов при выполненных оперативных вмешательствах.

**Цель исследования.** Улучшение результатов хирургического лечения больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа.

**Задачи исследования:**

1. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1 в сравнении со спорадическими.
2. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1 в сравнении со спорадическими.
3. Определить показания и последовательность хирургического лечения нейроэндокринных опухолей в рамках синдрома МЭН-1.
4. Определить показания к органосберегающим операциям при опухолях поджелудочной железы при синдроме МЭН-1.
5. Разработать алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1.

**Научная новизна.** Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы ассоциированные с синдромом МЭН-1, чаще проявляются в молодом возрасте, обладают различным потенциалом злокачественности в зависимости от типа опухоли, малыми размерами (менее 2 см), а также множественным характером поражения. Однако, до настоящего времени не разработан алгоритм хирургического лечения данной категории пациентов и многим больным неоправданно выполняют высокотравматичные, или наоборот, неполноценные по объему вмешательства, что характеризуется снижением качества жизни пациентов или большой частотой рецидивов. В связи с этим, учитывая размер, локализацию, морфологический тип опухоли, клинические проявления, а также расстояние от НЭО до Вирсунгова протока, нами впервые разработан алгоритм хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1.

**Практическая значимость.** Результаты выполненной работы способствовали, в клинической практике, улучшению результатов лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы

ассоциированных с синдромом множественной эндокринной неоплазии первого типа.

Определены показания к различным видам операций при множественном поражении поджелудочной железы нейроэндокринными опухолями. В зависимости от клинико-инструментальной картины, показана целесообразность: динамического наблюдения пациентов с НЭО ПЖ; выполнения сочетанных вмешательств на поджелудочной железе, а также рассмотрены случаи, когда вариантом лечения может быть тотальная панкреатэктомия.

Рассмотрен алгоритм лечения при симультанном поражении органов мишеней в рамках синдрома МЭН-1.

**Методология и методы исследования.** Проведен ретроспективный и проспективный анализ медицинской документации 154 больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, находившихся на лечении в хирургическом абдоминальном отделении клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 1997 по 2017 гг. Все пациенты разбиты на две группы: группа больных со спорадическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и группа пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, ассоциированных с синдромом МЭН-1. Подробно приведена этиология заболеваний, клинические симптомы, применяемые методы диагностики. Детально описаны варианты хирургического лечения при множественных НЭО ПЖ, а также непосредственные и отдаленные результаты.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Учитывая множественный характер поражения, различный потенциал злокачественности и клинико-морфологические проявления НЭО ПЖ в рамках МЭН-1, разработаны показания к селективному удалению НЭО ПЖ, что является вариантом органосберегающих операций;

2. С целью установления показаний к органосберегающим вмешательствам, а также для уменьшения травмы поджелудочной железы при множественном поражении, необходима точная топическая диагностика НЭО ПЖ.

В связи с этим необходимо использовать определенный комплекс пред- и интраоперационных лабораторно-инструментальных методов исследования.

### **Личный вклад автора:**

Вклад автора имеет важное значение на всех стадиях работы - от выбора направления исследования, постановки цели и задач, до разработки плана исследования и определения методов для его реализации. Автор самостоятельно провел выборку соответствующих пациентов, собрал сведения об анамнезе заболевания, сопоставляя их с клиническими проявлениями и данными лабораторно-инструментальных методов исследования, а также наблюдал за пациентами в динамике, участвовал в подборе и коррекции терапии. Автор самостоятельно обработал клинические данные, провел статистический анализ результатов исследований, обобщил полученные результаты, сравнил выводы собственной работы с имеющимися данными в литературе и изложил результаты исследования в тексте диссертации.

Автор работы лично проанализировал, систематизировал, статистически обработал результаты анализа хирургического лечения 154 пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, из которых 40 с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Этим пациентам выполнялись те или иные хирургические вмешательства на поджелудочной железе по поводу нейроэндокринных опухолей в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко с 1997 по 2017 гг. Все клинические наблюдения, комплексное обследование и лечение пациентов (включая предоперационную подготовку, оперативное вмешательство, послеоперационный период), ведение больных при контрольном обследовании проведены лично автором. Автор принимал непосредственное участие в проведении данных операций.

Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов и формулировки аргументированных выводов.

**Апробация работы.** Основные положения работы доложены на:

- Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации», г. Москва 27-28 февраля 2019 г.

- V симпозиуме по нейроэндокринологии «Инновационные технологии диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей», г. Москва 1 марта 2019 г.

Апробация проведена на совместной конференции сотрудников отделения абдоминальной и торакальной хирургии, а также отделения хирургической эндокринологии Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 2 декабря 2019 года.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 4 научные статьи, три из которых в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ и одна статья в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS. Также опубликовано 3 работы в виде тезисов на международных конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 рисунками и 35 таблицами. Диссертация включает 4 главы, состоящих из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов хирургического лечения больных, обсуждения результатов, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы сформирован из 201 источника, в том числе 14 отечественных и 187 иностранных авторов.

# **Глава 1. Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа**

## **1.1. Обзор литературы**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) способны формироваться в любых тканях и органах, где в норме встречаются эндокринные клетки: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), щитовидная железа, тимус, легкие, почки, яичники, предстательная и молочная железы, кожа.

НЭО пищеварительной системы образуют большой диапазон достаточно редких эпителиальных неоплазий, которые могут встречаться в различных отделах ЖКТ и поджелудочной железе (ПЖ), имеют общее сходство синтезировать пептидные гормоны и биологически активные вещества. Для данных опухолей характерен пул новообразований из клеток с нейроэндокринным фенотипом, которые формируют более 60% НЭО всех анатомических локализаций [30,31,32,41,42].

По данным К. Öberg частота заболеваемости нейроэндокринными опухолями ПЖ в странах Европы и США составляет 2-5 случаев на 100 тыс. населения в год.

НЭО ЖКТ редкие и как правило медленно растущие неоплазии, при которых значительное снижение качества жизни пациентов, в том числе при метастазировании, наступает на последних стадиях заболевания. Зачастую, данные образования являются клинически нефункционирующими, а при функционирующих развиваются различные эндокринные синдромы, обусловленные повышенной выработкой гормонов, представляющие угрозу жизни пациентов.

НЭО ПЖ бывают спорадическими или как проявление наследственного синдрома - множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1, синдром Вермера). Распространенность синдрома МЭН-1, по данным Sunita K. Agarwal (2018) составляет 1 случай на 30 000 человек.

Характерными чертами НЭО ПЖ при МЭН-1 являются: появление в возрасте до 35 лет, мультифокальный рост, а также морфологическая и функциональная «неоднородность» новообразований [43].

Под синдромом МЭН-1 подразумевается развитие в двух либо более органах эндокринной системы (поджелудочная железа, паращитовидные железы, гипофиз, надпочечники) определенных наследственных новообразований (или диффузной и узловой гиперплазии), отличающихся степенью дифференцировки и чрезмерной продукцией гормонов. Множественные поражения эндокринных желез встречаются достаточно редко, однако за последние годы увеличилось количество публикаций, как в отечественной так и иностранной литературе, посвященных различным аспектам этой проблемы. В настоящее время, активно разрабатывается и внедряется в клиническую практику широкий диапазон современных методов исследования (генетического семейного скрининга, молекулярно-генетических, иммуноморфологических, мониторинга уровня гормонов), который способствует значительному увеличению выявляемости больных с синдромом МЭН-1. В связи с успехами генетических исследований и усовершенствованием методов топической диагностики, проблема множественных эндокринных неоплазий, в последние годы, притягивает особое внимание клиницистов (прежде всего, эндокринологов, онкологов, морфологов) [44,45].

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа был описан в 1954 г. Wermer P. и характеризуется симультанным поражением паращитовидной, поджелудочной железы и аденогипофиза, обнаруженное у родственников первой степени родства в 2 семьях. Наследственная трансляция составляет — 50% [53]. Синдром МЭН-1 связан с генной мутацией хромосомы 11 (11q13), эти мутации передаются посредством аутосомно-доминантного типа. Дефект гена избирательно влияет на эндокринные клетки, вызывая их пролиферацию и развитие эндокринных опухолей. Стоит отметить, что не существует корреляции между генотипом и фенотипом и у пациентов одной семьи отмечаются различные клинические проявления заболевания [83,154,171].

В 30-80% случаев у НЭО ПЖ в рамках множественной эндокринной неоплазии 1 типа отмечается различный потенциал злокачественности, по данным разных исследователей. Например, D. Antonioli, G. Kaltsas, J. Dolan, отмечают, что при синдроме МЭН-1 функционирующие НЭО ПЖ обнаруживаются в 60-80%, другие авторы (R. Jensen, M. Anlauf) с такой же частотой регистрируют функционально неактивные НЭО. У 50% больных синдром МЭН-1 характеризуется клинической картиной НЭО поджелудочной железы и тонкой кишки, чаще инсулиномы или гастриномы [192].

В рамках МЭН-1 поражаются следующие органы мишени: паращитовидные железы в 90% наблюдений — регистрируется ПГПТ, обусловленный аденомой или гиперплазией нескольких паращитовидных желез; поджелудочная железа в 80% случаев, что характеризуется опухолями разных типов островковых клеток (инсулинома, глюкагонома, гастринома, ВИПома); новообразования аденогипофиза обнаруживаются в 65% наблюдений — в большинстве случаев выявляются гормонально неактивные опухоли, реже встречаются аденомы, инкретирующие пролактин, а также злокачественные новообразования. Альтерация надпочечников встречается в 40% наблюдений, представлена гиперплазией или аденомой. Поражения щитовидной железы отмечаются редко — 20% случаев, как правило, это злокачественные неоплазии (кроме медуллярной карциномы) или аденомы. Повреждения остальных органов, таких как: легкие, тимус, почки, предстательная железа, яичники, молочные железы, кожа проявляются крайне редко [186].

Манифестация заболевания возникает у двух из трех пациентов с множественной эндокринной неоплазией первого типа [15]. Если у больного отягощенный семейный анамнез по синдрому МЭН-1 или зарегистрировано любое проявление данного синдрома, то это означает что пациент является носителем мутации. Пациенты с установленной мутацией, должны расцениваться как больные синдромом МЭН-1, не зависимо от клинических проявлений. Большинство нейроэндокринных опухолей ПЖ ассоциированных с синдромом МЭН-1 характеризуются невысоким потенциалом злокачественности, а

метастазирование наблюдается при размерах опухоли более 2,5 см [16]. При МЭН-1 в поджелудочной железе чаще встречается инсулинома, гастринома, а также функционально неактивные опухоли. Больные с клиническим или генетическим диагнозом МЭН-1, должны в течение жизни подвергаться лабораторной и визуализационной диагностике для выявления признаков синдрома МЭН-1, в том числе НЭО ПЖ на начальных стадиях [15]. После установления диагноза МЭН-1, необходимо индивидуализировать подход к лечению НЭО ПЖ, а именно взвесить преимущества хирургического лечения и риск развития эндокринной и экзокринной недостаточности, что доставляет определенные трудности в связи с отсутствием четкого алгоритма лечения [17,18].

## **1.2. Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы**

Первые описания нейроэндокринных неоплазий датируются концом XIX в., тем не менее, характерные проявления, развитие и «биологическое поведение» до настоящего времени являются дискуссионными [19,20–23]. Стартом для изучения диффузной нейроэндокринной системы послужило открытие Н.К. Кульчицким в 1897 г. энтерохромаффинных клеток в эпителии тонкой кишки [24]. Новообразования из клеток этой системы описывали термином «карциноид», впервые упомянутый выше термин предложил S. Oberndorfer в 1907 г. чтобы охарактеризовать вялотекущие, подобные карциноме, опухоли тонкого кишечника [25]. В течение продолжительного времени, данный термин применяли с целью описания всех новообразований с нейроэндокринной морфологией, придавая ему смысл доброкачественного образования [26].

Известно множество классификаций НЭО ЖКТ и панкреатических НЭО, в том числе с формулировкой злокачественного опухолевого потенциала [27,28]. Рекомендательные критерии оценки степени злокачественности НЭО ПЖ и их прогноза, главным образом, отталкиваются от морфологических параметров, однако проспективные результаты наблюдений не всегда подтверждают достоверность этих критериев.

У каждой классификации присутствуют свои достоинства и прогностическая важность. Но в силу углубления знаний, ни одна не является

совершенной и требует дальнейшей модернизации. Тем не менее, в настоящее время удалось достигнуть консенсуса по тому минимуму сведений, которые необходимы для морфологического диагноза НЭО ПЖ. Это размер опухоли, глубина инвазии, наличие регионарных или отдаленных метастазов, степень дифференцировки, а также стадирование НЭО [29].

В классификации НЭО ЖКТ, составленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) от 2010 г. доминантное значение для установления степени злокачественности придается двум параметрам: митотическому индексу и индексу пролиферации Ki-67. Согласно этим критериям НЭО ПЖ подразделяются на 3 категории (высокодифференцированные НЭО grade 1 и grade 2, а также низкодифференцированные НЭО — grade 3) и 3 степени злокачественности (таблица 1). Именно этой классификацией мы пользовались в нашей работе.

В 2017 г. ВОЗ представила очередную классификацию (таблица 2), ключевые изменения которой опираются, прежде всего, на последние молекулярные данные, а также на клинические характеристики опухолей и их поведение, полученных за временной период, с момента издания в 2010 г. классификации ВОЗ опухолей пищеварительной системы, включавшую критерии для диагностики НЭО ПЖ.

Базируясь на упомянутых данных, классификация ВОЗ (2017) опухолей органов эндокринной системы в разделе, посвященном НЭО ПЖ, представляет новый вид опухолей – панкреатические НЭО grade 3 (ПанНЭО G3) и нейроэндокринный рак ПЖ grade 3 (ПанНЭР G3). ПанНЭО G3 – это опухоли, сохраняющие высокодифференцированную гистологическую модель строения, но имеющие индекс Ki-67 > 20%. Для ПанНЭР G3 нижний пороговый уровень индекса Ki-67 равен 20%, но характерно низкодифференцированное гистологическое строение (крупноклеточного или мелкоклеточного типа) [1].

Кроме того, ENETS (European Neuroendocrine Tumors Society) и AJCC (American Joint Committee on Cancer) представили классификации гастроэнтеропанкреатических НЭО в зависимости от стадии и локализации процесса, основанные на эталонной модели TNM.

**Таблица 1. Определение степени злокачественности НЭО ПЖ**

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

**Таблица 2. Классификация НЭО ПЖ (ВОЗ 2017 г)**

Категория нейроэндокринных новообразований ПЖ	Индекс Ki-67 (%)	Митотический индекс (на 10 ПЗБУ)
Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования		
Нейроэндокринная опухоль G1	< 3	< 2
Нейроэндокринная опухоль G2	3-20	2-20
Нейроэндокринная опухоль G3	> 20	> 20
Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования		
Нейроэндокринный рак G3	≥ 20	> 20
-Мелкоклеточный тип		
-Крупноклеточный тип		
Смешанные нейроэндокринные-не-нейроэндокринные неоплазии (MINEN)		

Ki-67 является ядерным протеином, а суперэкспрессия наблюдается в процессе митотического цикла. Предельный показатель индекса Ki-67 (выраженный в процентах для НЭО ПЖ с низкой степенью злокачественности составляет 2%, а для НЭО с высокой степенью злокачественности – 20%. Детерминация индекса Ki-67 необходима при изучении метастазов или малых биоптатов, когда определить количество митозов, технически сложно или

- 
- 1 10 ПЗБУ (полей зрения при большом увеличении) – 2 мм, в зонах 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 DAKO, Дания), которые являются стандартом.

нереально. Для минимизации ошибки при подсчете, необходимо исследовать наиболее информативные участки в образце опухолевой ткани.

Классификации ENETS и AJCC для ранжирования панкреатических НЭО по стандартным критериям TNM, представлены в таблицах 3 и 4.

**Таблица 3. Системы TNM стадирования нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы по ENETS и AJCC**

Критерий	ENETS	AJCC
Tx	Опухоль невозможно оценить	Опухоль невозможно оценить
T0	Отсутствуют признаки первичной опухоли	Отсутствуют признаки первичной опухоли
T1	Новообразование ограничено железой и <2 см	Новообразование ограничено железой и <2 см
T2	Опухоль в пределах железы, размер 2—4 см	Опухоль в пределах железы размер >2 см
T3	Опухоль в пределах железы и >4 см или инвазирует двенадцатиперстную кишку/желчные протоки	Опухоль выходит за пределы капсулы ПЖ, чревный ствол и верхняя брыжеечная артерия интактны
T4	Опухоль распространяется на другие органы или магистральные сосуды	Опухоль затрагивает чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию
Nx	Регионарные лимфоузлы невозможно оценить	Регионарные лимфоузлы невозможно оценить
N0	Метастазы в лимфоузлы отсутствуют	Метастазы в лимфоузлы отсутствуют
N1	Определяются метастазы в регионарные лимфоузлы	Определяются метастазы в регионарные лимфоузлы
Mx	—	Отдаленные метастазы невозможно оценить
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Определяются отдаленные метастазы	Определяются отдаленные метастазы
Для любого T, добавляется (m) при множественном поражении		—

**Таблица 4. Стадии нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы по ENETS и AJCC**

ENETS				AJCC			
Стадия	T	N	M	Стадия	T	N	M
<b>0</b>				<b>0</b>	T0	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0	<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IIA</b>	T2	N0	M0	<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIБ</b>	T3	N0	M0	<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T4	M0	N0	<b>IIБ</b>	T1	N1	M0
					T2	N1	M0
					T3	N1	M0
<b>IIВ</b>	Любое T	N1	M0	<b>III</b>	T4	Любое N	M0
<b>IV</b>	Любое T	Любое N	M1	<b>IV</b>	Любое T	Любое N	M1

Высокодифференцированные НЭО (прогрессируют крайне медленно, даже при наличии метастазов – в течении многих лет) и низкодифференцированные неоплазии (высокой степени злокачественности, с быстрым диссеминированием, резистентностью к медикаментозному лечению, стремительным прогрессированием и фатальным исходом) кардинально различаются по клиническому развитию. Это диктует необходимость определения четких морфологических критериев для демаркации высоко- и низкодифференцированных НЭО.

### **1.3. Общие сведения о нейроэндокринных опухолях и их клинические проявления**

Для функционирующих НЭО ПЖ характерна повышенная выработка гормонов со свойственными эндокринными проявлениями или синдромами. Для НЭО без характерных эндокринных расстройств, употребляется термин «функционально неактивные» или «нефункционирующие». Несмотря на это, у данных новообразований сохраняется: потенциал к синтезу и инкреции гормонов, уровень которых возрастает в крови; способность давать положительную иммуногистохимическую реакцию на нейропептиды, гормоны и

нейротрансмиттеры. Следовательно, клетки этих опухолей продуцируют гормон невысокой активности либо в дефицитном количестве для клинической манифестации, что обуславливает отсутствие характерных эндокринных симптомов, также не исключается альтерация механизма реализации действия гормонов. Поэтому эти новообразования обозначают как «немые», «функционирующие несиндромально» [2,3,33]. Новообразования, секретирующие нейротензин и панкреатический полипептид, D-клеточные, соматостатин-синтезирующие опухоли, грелин-клеточные опухоли принадлежат к функционально неактивным и не относятся к причинам отдельно выраженных гормональных синдромов [34,35,36].

В последние годы, из-за совершенствования диагностических методов (МРТ, МСКТ с в/в контрастированием, ПЭТ/КТ) при скрининге или прицельном обследовании пациентов, количество диагностированных нефункционирующих НЭО ПЖ значительно увеличилось и достигает 70% [37,38,39,40].

Данные отечественной литературы, ведущих центров с большим опытом эндокринной и панкреатобилиарной хирургии, не дают данных об удельном весе гормонально активных и нефункционирующих НЭО, а также о частоте обнаружения тех или иных функционально-активных НЭО ПЖ, что выражается особенностью госпитализации больных и профильностью лечебного учреждения [4,5,6].

На долю **инсулином** приходится 70% всех функционально-активных НЭО ПЖ, а распространенность составляет 1-3 случая на 1 млн. населения ежегодно [7,8,46,47,48].

Формирование инсулиномы происходит из  $\beta$ -клеток ПЖ и данная опухоль является основной причиной гипогликемической болезни, обусловленной органическим гиперинсулинизмом. В 4-5% наблюдений причиной органического гиперинсулинизма является незидиобластоз (гиперплазия  $\beta$ -клеток ПЖ). В крайне редких случаях встречается внепанкреатическая локализация инсулином [49,50,51,52]. В отечественной литературе приведено описание двух инсулином с

панкреатической и внепанкреатической, эктопированной локализацией в большом сальнике на фоне незидиобластома ПЖ [9].

В 85% наблюдений инсулиномы спорадические, 5-10% являются множественными, а в рамках синдрома МЭН-1 развивается 7%. Большинство инсулином характеризуются низкой степенью злокачественности. Спорадические инсулиномы в 90% протекают доброкачественно, в то время как множественные, ассоциированные с МЭН-1, в 20% наблюдений имеют высокий потенциал злокачественности и отдаленные метастазы [54,55,56].

Инсулинома, развивается в возрасте от 40 до 60 лет, заболевание у женщин регистрируется в 2 раза чаще чем у мужчин [7,8,57,58,59]. Инсулиномы в ПЖ, как правило, располагаются интрапаренхиматозно, с одинаковой частотой во всех её отделах. Выраженность гормональных проявлений не коррелирует с размерами образования, так в 80% наблюдений, диаметр опухоли не более 20 мм, а в 30% менее 10 мм, что вызывает сложность топической диагностики [48,57,60].

Для инсулиномы характерна триада симптомов, описанная в 1944 г. Уипплом (Whipple's triad): спонтанные нервно-психические расстройства, возникающие натощак или после физической деятельности; гипогликемия ниже 2,2 ммоль/л на протяжении приступа; мгновенное купирование приступа раствором глюкозы, введенным внутривенно или приемом быстро усваиваемых углеводов per os [61,62].

**Гастриннома** стоит на втором месте по распространенности среди гормонально-активных опухолей ПЖ, заболеваемость колеблется в пределах 0,5-4 случаев на 1 млн популяции в год [63,64]. Гастриномы, согласно В. Stabile и соавт., в 90% случаев располагаются в т.н. «треугольнике гастриномы», описанном Е. Passaro, который включает в себя гепатодуоденальную связку на уровне холедоха, нисходящую и горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки, а также головку поджелудочной железы. В редких случаях, гастринпродуцирующие опухоли локализуются в стенке желудка, тонкой кишке, желчных протоках, а также в паренхиме печени, почек и селезенки. Гастриннома - потенциальная причина формирования синдрома Золлингера-Эллисона (СЗЭ), для которого

характерно эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Синдром Золлингера-Эллисона развивается в связи с выраженной гипергастринемией и повышенной кислотностью желудочного сока. Клиническая манифестация СЗЭ проявляется интенсивными болями в эпигастрии, тошнотой, изжогой, рвотой с чрезмерным количеством желудочного сока, стеатореей. При данном синдроме язвенные дефекты локализуются в начальных отделах ДПК, с тенденцией к рецидивирующим кровотечениям, пилородуоденальному стенозу, перфорациям язвы и резистентностью к противоязвенной терапии.

В 80% наблюдений гастриномы являются спорадическими. В рамках синдрома МЭН-1 они диагностируются в 25-30% случаев.

Спорадические гастриномы чаще бывают у мужчин в возрасте 40-50 лет, однако гастриномы ассоциированные с синдромом МЭН-1, развиваются в молодом возрасте – 30-35 лет. Средние размеры панкреатических гастрином больше дуоденальных и составляют 3 см и 1 см соответственно. Гастринпродуцирующие опухоли в рамках МЭН-1, как правило, малых размеров [63,65,66].

Остальные гормонально-активные образования: ВИПомы, глюкагономы, соматостатиномы, ППомы диагностируются в менее 10% наблюдений в числе НЭО поджелудочной железы. Они принадлежат к так называемым редким функционально активным НЭО. Во множестве случаев эти опухоли отличаются высоким потенциалом злокачественности и к моменту установления диагноза у больных присутствуют отдаленные метастазы в печень, парапанкреатические лимфоузлы, позвоночник. Данные образования проявляются в любом возрасте и с эквивалентной частотой у мужчин и женщин. В 15-30% наблюдений развиваются в рамках МЭН-1 типа [67].

**Глюкагонома** - ортоэндокринная (из А-клеток) нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, продуцирующая глюкагон [68].

В 1942 г. Бекер с соавт. впервые описал больного с кожными высыпаниями, сахарным диабетом и анемией сопровождающихся опухолью глюкагон-продуцирующих клеток поджелудочной железы (глюкагонома). Злокачественная

опухоль ПЖ в сочетании с хронической экземой и сахарным диабетом, была впервые описана В.С. Ждановым. Термин «синдром глюкагономы» был позднее охарактеризован Mallison С. [60,66,70]. Ежегодно в мире фиксируется от 0,01 до 0,1 новых случаев на 100 тыс. популяции. Как правило, заболевание распространено среди лиц в возрасте от 50 до 60 лет. Частота выявляемости среди мужчин и женщин равна. Свыше 50% пациентов имеют метастазы на момент установления диагноза. Менее 10% глюкагоном регистрируется в рамках синдрома МЭН-1 [71,72].

Классическая глюкагонома (синдром Маллисона) проявляется экзематозным дерматитом, или мигрирующей некролитической эритемой, тромбозом глубоких вен приобретенным диабетом, депрессией.

Некролитическая мигрирующая эритема - характерное кожное проявление глюкагономы, встречается в 60-70% наблюдений. Имеет типичную морфологическую картину - неправильной формы, с изменяющимся краем токсической некролиз эпидермиса. Патологический процесс протекает циклично на протяжении 7-14 дней.

**Соматостатинома** – редкая неоплазия, происходящая из соматостатин-продуцирующих D - клеток, последние помимо ПЖ, находятся также в желудочно-кишечном тракте и в мозге [60,73,74]. Размер образований варьируется от 2 до 10 см, но в большинстве наблюдений составляет 5-6 см.

Ganda O.P. и Larsson L. впервые описали соматостатиномы в 1977 г. Распространены эти НЭО реже глюкагоном (до 1% всех панкреатических НЭО). Манифестация заболевания чаще всего возникает в возрасте от 40 до 60 лет, причем соотношение женщин и мужчин составляет 2:1. При панкреатической локализации частота инвазии и метастазирования составляет до 90%, а при дуоденальной - 50%. Почти у 75% больных, на момент постановки диагноза регистрируются метастазы в печени (70%), лимфатических узлах (35%) или инвазия в окружающие структуры. Редко метастазы соматостатиномы обнаруживают в легких, надпочечниках, щитовидной железе, костях, коже.

Характерные клинические проявления соматостатиномы: диспепсия, сахарный диабет легкой степени и холелитиаз. Изредка, данные опухоли сопровождаются такими симптомами как: абдоминалгия, полидипсия, полиурия, анорексия, рвота, и нередко протекают с выраженным снижением массы тела пациента. Стеаторея выявляется у 70% больных. Некоторые проявления болезни, такие как, внепеченочный холестаза, панкреатит обусловлены сдавлением опухолью главного панкреатического протока или холедоха. При изъязвлении новообразования с кишечной локализацией может развиваться желудочное кровотечение [42,70,75,77].

**Випома** - редкая НЭО поджелудочной железы, вырабатывающая вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), повышение его уровня в плазме крови, обуславливает развитие соответствующей клинической картины [60,73,74].

Впервые, Verner J.V. и Morrison H.B., в 1958 году описали двух пациентов с выраженной гидрофитной диареей, у которых в последующем на аутопсии были найдены неоплазии поджелудочной железы. Ученые предположили, что диареегенный агент продуцируется этой опухолью. В 1966 году Matsumoto K.K. ввел термин «панкреатическая холера», как комбинация водной (гиперсекреторной) диареи, гипокалиемии и ахлоргидрии [78,79,80]. Впоследствии этот синдром получил акроним WDHA (по начальным буквам английских слов Watery Diarrhea Hypokaliemia Achlorhydria - водная диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия).

ВИПомы встречаются, примерно в 2% случаев, среди НЭО ПЖ, но распространенность ВИПом с высоким потенциалом злокачественности составляет свыше 50-60% наблюдений. До настоящего времени в большинстве случаев, данные образования диагностируется только при морфологическом исследовании на аутопсиях, в связи с недостаточной информированностью клиницистов о проявлениях данного эндокринного синдрома. Возраст больных находится в пределах от 19 до 79 лет (средний - 48 - 52 года). ВИПома, как правило, солитарная, с ровными, четкими контурами опухоль, чаще всего

распологающаяся в хвосте ПЖ (47%), реже в головке (23%), теле (19%). Генеалогический анамнез при ВИПомах обычно не прослеживается. В 10-20% панкреатические ВИПомы бывают множественными. В большинстве случаев являются проявлениями синдрома МЭН-1.

Синдром Вернера-Моррисона является главным клиническим проявлением ВИПомы - интермиттирующая или постоянная диарея, вызывающая обезвоживание пациентов. Концентрация калия в плазме крови менее 2,5 ммоль/л, содержание бикарбонатов – не более 15 ммоль/л. Некоторые пациенты отмечают приливы в области верхней части туловища, пятнистую, эритематозную сыпь. У 25-40% больных регистрируется гиперкальциемия (натощак сывороточный кальций более 3 ммоль/л.), в редких наблюдениях отмечаются приступы тетании [78,79,80].

**ПП-клеточная опухоль** - нейроэндокринная опухоль, происходящая из ПП-клеток поджелудочной железы, вырабатывающих панкреатический полипептид (ПП). Во множестве наблюдений ПП-клеточные опухоли или ППомы не приводят к клиническим проявлениям. До настоящего времени не выявлено гиперфункционального синдрома, сопряженного с ПП-клеточной опухолью. Среди описанных злокачественных ПП-клеточных опухолей, лишь единичные были крупными - 5 см и более, солидными и с небольшим количеством гранул, а все опухоли размером до 2 см не сопровождалась метастазами [42,81].

Однако имеются ПП-клеточные образования, которые при повышенном уровне ПП в плазме проявляются клинической картиной синдрома WDHA. Тем не менее, роль ПП в развитии синдрома водной диареи до сих пор не установлена и не исключена вероятность ономоментного синтеза опухолью ВИП, простагландина E<sub>2</sub> и некоторых других биологически активных веществ. ППома в некоторых случаях связана с другими симптомами, не имеющими постоянного значения, например, хроническая язвенная болезнь.

В большинстве случаев, ПП-клеточные опухоли являются «немыми», клинически не проявляются и диагностируются случайно. Они формируют основную часть клинически нефункционирующих образований и

идентифицировать их без ИГХ исследования с антителами к ПП невозможно. На долю верифицированных ПП-клеточных опухолей приходится 5-10% всех НЭО поджелудочной железы [60,69,81].

**Нефункционалирующие нейроэндокринные опухоли** (инциденталомы) поджелудочной железы - НЭО, которые не сопровождаются специфической гиперпродукцией гормонов и характерными клиническими проявлениями. На основании позитивной иммунологической реакции на хромогранин А и/или синаптофизин данные опухоли принадлежат к НЭО [38].

К таким образованиям принадлежит множество ПП-клеточных, А- и D-клеточных опухолей. Рядом причин характеризуется отсутствие эндокринных проявлений: 1. выработкой недостаточного количества гормонов опухолью; 2. продукцией гормонов, не вызывающих специфических симптомов; 3. секрецией интактного в функциональном плане прогормона; 4. дефектностью механизмов реализации гормонов.

Современные высокочувствительные методы диагностики способствовали увеличению частоты инциденталом, которыми представлены 2-10% всех опухолей ПЖ. Также известно, что в работах проведенных ранее, данные новообразования составляли 18-60% от НЭО ПЖ, а в более поздних исследованиях - 80%. [82]

Нефункционалирующие опухоли ПЖ в 20-30% случаев ассоциированы с синдромом МЭН-1. Клинически «немые» НЭО поджелудочной железы характеризуются медленным ростом и низким потенциалом злокачественности [67]. Средний возраст больных с данными новообразованиями лежит в пределах 52-58 лет, а также нет гендерных различий в частоте заболевания [75,76].

НЭО ПЖ, не проявляющиеся клинически, как ПП-клеточные опухоли – «немые». Они выявляются на поздних стадиях заболевания, в связи с медленным ростом. На ранних стадиях данные опухоли не причиняют пациентам каких-либо субъективных отрицательных ощущений, поэтому к моменту возникновения жалоб и постановки диагноза они достигают больших размеров, в среднем 10 см. К этому времени свыше 60% НЭО сопровождаются довольно выраженными, хотя и неспецифическими клиническими проявлениями заболевания: чаще всего

отмечается боль в эпигастральной области (35-78%), анорексия и тошнота (45%), снижение веса (20-35%). Часто развивается клиническая симптоматика, обусловленная компрессией опухолью окружающих структур.

**Опухолеподобные изменения эндокринной ткани поджелудочной железы** включают незидиобластоз и островковую гиперплазию.

Гиперплазия островков Лангерганса — это рост абсолютной массы ткани островков в результате увеличения числа и размеров островков. Диаметр нормальных островков не более 225 мкм, а при островковой гиперплазии их диаметр, превышает 250 мкм. Гиперплазия островков Лангерганса отмечается и у новорожденных, если у их матерей обнаружен сахарный диабет, а также при фетальном эритробластозе и при некоторых других видах патологии [10].

Незидиобластоз (НЗ) — это гиперфункциональная патология, затрагивающая инсулинпродуцирующие клетки ПЖ, проявляющаяся гипертрофией и гиперплазией  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, а также клеток диффузно расположенных в строме железы. НЗ может проявляться персистирующей неонатальной гипогликемией или гиперинсулинемической гипогликемией взрослых при отсутствии у них инсулинпродуцирующей опухоли (инсулиномы). Незидиобластоз также называют микроаденоматозом [10].

Симптомы гипогликемической болезни могут возникнуть в любом возрасте. Наиболее веским основанием для постановки диагноза является стремительный подъем уровня инсулина в крови натощак при отсутствии инсулинпродуцирующей опухоли. При этом необходимо тщательное исследование ткани ПЖ, чтобы исключить наличие даже очень маленькой инсулиномы.

Наиболее важными морфологическими критериями при постановке диагноза НЗ является наличие  $\beta$ -клеток с увеличенными ядрами и островково-протоковых комплексов в строме органа, т.е. вне эндокринной части железы. Часто единственным достоверным критерием для постановки правильного диагноза является иммуногистохимическое исследование [10].

НЗ следует дифференцировать от островково-протоковой пролиферации, которая может сопровождаться гиперсекрецией инсулина панкреатическими  $\beta$ -

клетками и развивается, как правило, на фоне приема сульфаниламидных препаратов.

За исключением перечисленных синдромов, в мировой литературе встречаются описания АКТГ-секретирующих НЭО ПЖ, а также секретирующих паратгормон (или ПТГ-подобные полипептиды), приводящих к синдрому гиперпаратиреоза [84]. Учитывая широкий функциональный спектр панкреатических эндокринных клеток, можно предположить наличие НЭО, инкретирующих нейротензин, бомбезин, мотилин и других биологически активных веществ, физиологическая роль которых в организме не совсем ясна, а клинические и лабораторные проявления их повышенной секреции изучены недостаточно [84].

#### **1.4. Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа**

Диагностика функционально активных НЭО ПЖ сходна, и включает в себя: установление синдромного диагноза на основании клинической картины; результаты лабораторных анализов; и при необходимости – нагрузочные тесты. Следующий этап – это топическая диагностика, которая включает интраоперационную ревизию, а также верификацию синдрома МЭН-1.

##### **Диагностика синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа.**

Установление диагноза основано на выявлении, как минимум двух образований или гиперпластических процессов в органах мишенях (ПЖ, паращитовидные железы, гипофиз). Стоит отметить, что образования в органах мишенях могут возникать в разное время, следовательно, при выявлении даже одной опухоли, необходимо периодически мониторировать органы мишени. Если постановка диагноза вызывает сложности или проявление синдрома МЭН-1 регистрировались у близких родственников пациента, то необходимо провести генетический анализ на мутации, характерные для синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа [85].

Таблица 5. Скрининг синдрома МЭН-1 (Revised from Brandi et al)

Опухоль	Возраст с которого необходимо начинать скрининг (годы)	Биохимические исследования (ежегодно)	Визуализационные методы диагностики (каждые 3 года)
Поражение паращитовидных желез	10	Сывороточный кальций (паратгормон)	—
Гастронома	20	Сывороточный гастрин	—
Инсулинома	5	Глюкоза сыворотки натощак/инсулин/проинсулин	—
Нефункционирующие НЭО ПЖ	20	ПП, проинсулин, инсулин, глюкагон, ВИП, хромогранин А	Эндо УЗИ (октреоскан, МСКТ)
Поражение гипофиза	5	Пролактин, ИФР-1	МРТ головного мозга
Карциноид ЖКТ	20	—	МСКТ

**Лабораторная диагностика НЭО**, главным образом, основывается на регистрации показателей неспецифических маркеров опухоли, в первую очередь хромогранина А и синаптофизина. В случае позитивного теста на неспецифические маркеры сопровождающегося соответствующей клинической картиной, обусловленной гормональной активностью опухоли, а также для верификации МЭН-1, важно определение уровня других гормонов, секреция которых также характерна для предполагаемой неоплазии. С этой целью определяют уровень проинсулина, инсулина, С-пептида, гастрин, глюкагона, ВИП, соматостатина, кальцитонина и паратгормона в крови, а в моче определяется значение 5-индолуксусной кислоты, серотонина и гистамина [86,87,88].

При инсулиномах, для исключения гипогликемии и гиперинсулинизма (более 40 причин) вторичного характера, а также при гастрин-продуцирующих опухолях и низком (менее 500 пг/мл) уровне сывороточного гастрин, применяют нагрузочные функциональные тесты.

Для верификации органического гиперинсулинизма проводится тест с голоданием [89], который расценивается как позитивный, при условии, что у больного в течение 72 ч развивается триада Уиппла. С целью подтверждения СЗЭ и дифференциальной диагностики с гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка и вторичной гипергастринемией обязательно выполнить секретинный или кальциевый тест, а также пробу с протеиновой нагрузкой [90].

Лабораторная диагностика и функциональные тесты, позволяют установить корректный синдромный диагноз. После этого необходимо приступить к следующему этапу – топической диагностики НЭО.

**Топическая диагностика НЭО ПЖ** состоит из последовательных этапов: дооперационного и интраоперационного. Которые базируются на стандартных и распространенных в медицине методах исследования.

Самый доступный и простой в реализации метод диагностики – **чрескожное ультразвуковое исследование (УЗИ)**. Плюсы УЗИ это отсутствие лучевой нагрузки на пациента. Также УЗИ, в режиме реального времени, позволяет выполнить пункционную биопсию новообразований, с целью морфологической верификации диагноза и определения тактики лечения. К минусам можно отнести невысокую разрешающую способность, в связи с чем обнаружить первичную опухоль или ее метастазы размерами менее 10 мм затруднительно. УЗИ является оператор-зависимым методом, и его информативность коррелирует с размерами новообразования и квалификацией ультрасонолога, т.к. чувствительность лежит в пределах от 30% до 70% [66,91]. Наихудшие показатели отмечены при диагностике гастриномы – все образования удается выявить у 10–35% пациентов [91].

При спорных результатах транскутанного УЗИ, используется следующий метод диагностики – **эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ)**. Данный метод один лидеров в мире диагностики опухолей гепатопанкреатобилиарной области, и дает возможность выявить до 90% НЭО, размером до 5 мм, в том числе дуоденальные гастриномы. Посредством ЭУЗИ можно выполнять тонкоигольную биопсию образований [92,93].

Мультифокальные НЭО поджелудочной железы при МЭН-1 часто бывают небольших размеров, выявить которые позволяет эндоскопическая ультрасонография, благодаря высокой разрешающей способности. В амбулаторной практике данный метод позволяет осуществлять динамический мониторинг опухолей малых размеров, а также применяться для подтверждения/исключения рецидива в постоперационном периоде.

В работе Ardengh и соавт., описывающей 12 пациентов с инсулиномой, чувствительность ЭУЗИ составила 83,3% [64]. В 100% случаев были идентифицированы опухоли, располагающиеся в головке или теле ПЖ, однако, образования хвоста были выявлены лишь в 50% наблюдений. Последующие исследования тех же авторов продемонстрировали аналогичные результаты: чувствительность метода была 86,6%. Панкреатические опухоли головки и тела выявляли в 100%, а хвоста – в 55,5% [94]. Данный метод также обладает высокой чувствительностью в диагностике инсулином у больных с синдромом МЭН-1.

**УЗИ с контрастным усилением.** Контрастные препараты для УЗИ представляют собой суспензию микровезикул (диаметром 2,5 мкм). УЗ-сигнал, отражаясь от мембраны микропузырьков рассеивается, что проявляется выраженным увеличением эхогенности [Аскерова Н.Н., Кармазановский Г.Г., 2015]. Применение традиционной технологии УЗИ позволяет увеличить УЗ-сигнал до 30 дБ, что эквивалентно 1000-кратному усилению [Seidel G. et al., 2002]. Для НЭО ПЖ характерна высокая эхогенность в артериальную фазу благодаря гиперваскуляризации опухоли, следовательно, можно обнаружить и аваскулярные участки некроза.

**Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).** К плюсам данного метода можно отнести неинвазивность и быстроту выполнения исследования. Минусом является высокая лучевая нагрузка. Для диагностики опухолей брюшной полости, в т.ч. панкреатических, для лучшей визуализации и повышения чувствительности метода применяется внутривенное введение контрастного препарата. Чувствительность в диагностике опухолей

гепатопанкреатодуоденальной зоны и их метастазов, составляет 58-82% в зависимости от типа опухоли [95,96].

При топической диагностике НЭО ПЖ в рамках МЭН-1 используются стандартные визуализационные методы исследования. Как спорадические НЭО ПЖ, так и ассоциированные с синдромом МЭН-1 хорошо васкуляризированы, и при МСКТ в раннюю фазу контрастирования опухоль хорошо определяется. МСКТ с контрастированием позволяет выявить НЭО при внепанкреатическом расположении (например, при поражении органов мишеней).

**Магнитно-резонансная томография (МРТ).** Многие авторы, которые обследовали пациентов без особой выборки, сообщают о чувствительности МРТ – 55–90%. Диагностические возможности и МСКТ, и МРТ стремительно уменьшаются если необходимо выявить расположение множественных инсулином и гастрином. Однако, иностранные авторы утверждают, что МРТ в раннюю фазу контрастирования важна для дифференцировки солидных, псевдопапиллярных образований или метастазов опухолей от НЭО ПЖ, особенно гормонально-неактивных [97,98,99].

Zhu L. и соавт. (2017), сравнили чувствительность диффузионной МРТ и МСКТ с в/в контрастированием, частота обнаружения панкреатических НЭО составила 95,5% и 71,5% соответственно. Также, магнитно-резонансная томография показана больным с аллергией на йодсодержащие препараты, и пациентам, с почечной недостаточностью либо в случае, когда лучевая нагрузка противопоказана.

Относительно ткани поджелудочной железы большинство инсулин-продуцирующих опухолей обладают большей интенсивностью сигнала в T2 взвешенных изображениях, и меньшей интенсивностью в T1 взвешенных изображениях. Таким образом при использовании магнитно-резонансной томографии с высоким разрешением выявляются мелкие, не деформирующие контуры поджелудочной железы образования. При мультифокальных панкреатических НЭО диагностическая ценность МРТ снижается [99].

**Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, меченными In-111 (ССР),** метод применяется свыше 30 лет. Нейроэндокринные опухоли способны экспрессировать различные типы рецепторов к соматостатину (чаще 2-го и 5-го типов) и при введении синтетических аналогов соматостатина, маркированных индием-111, отмечается их аккумуляция в НЭО. Чувствительность метода составляет 60–85%, размер опухоли не имеет значения, что дает возможность выявлять НЭО до 5 мм в диаметре и их дистанционные метастазы. Количество соматостатиновых рецепторов на НЭО определяет диагностический потенциал ССР: так, при глюкагоме и ВИПома первичная неоплазия выявляется в 90% наблюдений. При гастриноме, почти всегда выявляются отдаленные метастазы и в 50–60% случаев множественные образования внепанкреатической локализации, однако, даже в этой ситуации до 30% гастрином в последующем определяются только интраоперационно. Самая низкая чувствительность ССР, менее 30%, регистрируется при топической диагностике инсулином. ССР может также использоваться для дифференциальной диагностики с метастазами аденокарциномы, после исследования показателей маркеров НЭО в крови, исключая чресочно-чреспеченочную биопсию [100,101,102,103].

Учитывая неудовлетворительную информативность сцинтиграфии с радиолигандами к соматостатиновым рецепторам 2 типа в диагностике инсулином, разработан новый неинвазивный визуализационный метод исследования - **сцинтиграфия с лигандами к глюкагоноподобным пептидным рецепторам 1 типа инсулиномы**, который дает положительный сигнал от инсулиномы. Сигнал от остальных НЭО ПЖ отсутствует, что важно при множественных опухолях, особенно в рамках МЭН-1, для установления локализации инсулиномы [104]. Доброкачественные инсулиномы экспрессируют намного больше глюкагон подобных пептидных рецепторов 1 типа (ГПР-1), чем рецепторов к соматостатину 2 типа [105]. ГПР-1 относятся к инкретин-миметическому классу пептидов, некоторые из которых участвуют в контроле уровня гликемии [106]. ПЭТ/КТ с 68 Ga-NOTA-exendin-4 или другим ГПР-1-лигандом демонстрируют многообещающие результаты, так в проспективном

когортном исследовании (Luo Y., Pan Q. с соавт. 2016) удалось выявить 42 из 43 доброкачественных спорадических инсулином в одной серии исследований [107]. В литературе также встречаются данные о высокой эффективности данного метода при топической диагностике инсулином малых размеров, на фоне множественных НЭО ПЖ [107].

Одним относительно новым методом топической диагностики является **позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с лигандами соматостатиновых рецепторов, меченных  $^{68}\text{Ga}$** . Как правило, применяют DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина, маркированные  $^{68}\text{Ga}$ . Установлено, что  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептиды не участвуют в клеточном метаболизме, но дают врачу ценную информацию о плотности рецепторов соматостатина в опухоли, которые характерны для нейроэндокринных неоплазий. В настоящий момент самым популярным DOTA-конъюгированным пептидом для выявления НЭО остается  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC. Благодаря интенсивным фармакокинетическим процессам  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC позволяет получить высококачественную сцинтиграфическую картину уже через 60 мин после введения радиофармпрепарата (РФП). Публикации, посвященные диагностическим особенностям  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC, демонстрируют высокую чувствительность метода (95–100%) в топической диагностике нейроэндокринных неоплазий различных локализаций [108-111].

Использование в качестве РФП 18-F-фтордезоксиглюкозы оправдано при низкой степени дифференцировки опухолей ( $\text{Ki-67} > 20\%$ ), например, при панкреатическом нейроэндокринном раке, где зарегистрирован высокий уровень метаболизма глюкозы [112].

Для топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной зоны также применяются инвазивные методы. Большое распространение, в 80-е годы XX века, получила **ангиография (суперселективная целиакография и верхняя мезентерикография)**. Ангиография дает возможность в 70–85% поставить достоверный топический диагноз. Тем не менее чувствительность метода снижается в 2 раза при НЭО ПЖ размером менее 1,0 см. Отрицательный аспект ангиографии – большое количество ложноположительных результатов и

расхождение данных о расположении образования, по сравнению с остальными данными пред- и интраоперационного исследования, достигающих 30% (преимущественно при локализации опухоли в головке ПЖ) [113].

В конце XX века разработан подход для установления локализации гастрином – **забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции (АСЗК) различных отделов поджелудочной железы кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня гормона** [113]. АСЗК выполняют одновременно с селективной ангиографией ПЖ (введение контрастного препарата происходит поочередно в гастродуоденальную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии). После проведения каждой ангиограммы, в соответствующую артерию вводится стимулятор, а из печеночной вены (в которую прежде был установлен катетер) через регламентированное время осуществляется забор доз крови с последующим определением в них уровня гормона. Следовательно, этот способ диагностики при МЭН-1 позволяет идентифицировать как функционирующие опухоли, так и гормонально неактивные, а также позволяет сопоставить полученные результаты по увеличению градиента гормона с вариантами ангиоархитектоники ПЖ, что дает представление о локализации опухоли. Чувствительность метода приближается к 90% [114,115,116].

Чувствительность, проводимой в клинической практике визуальной и пальпаторной оценки состояния ПЖ во время интраоперационной ревизии, даже в исполнении опытного гепатопанкреатобилиарного хирурга, составляет 80-90%, а при гастринпродуцирующих опухолях и синдроме МЭН-1 снижается до 50-60%. Трудности при пальпаторном выявлении также обусловлены малыми размерами НЭО поджелудочной железы, тесным прилеганием крупных сосудов, трансформацией панкреатической паренхимы в связи с хроническим панкреатитом и незидиобластозом [117,118].

**Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ)** используется для уточнения расположения опухоли и выбора дальнейшей хирургической тактики. ИОУЗИ рекомендовано при любом хирургическом

вмешательстве на поджелудочной железе для оценки размеров и распространения поражения ткани, а также для определения взаиморасположения опухолей с протоковыми структурами. Данный метод диагностики позволяет в 95-100% установить локализацию инсулиномы. Кроме определения точной локализации опухоли, ИОУЗИ также позволяет выявить её расположение относительно протоковых структур ПЖ, что важно при выборе оптимального варианта хирургического лечения [119,120]. В работе А.В. Егорова и соавт. (2016) с 1990 по 2015 гг ИОУЗИ при интраоперационной ревизии было проведено 255 больным, чувствительность метода достигала 95-97% в зависимости от временного периода.

Данный вид исследования проводится после рассечения сальниковой сумки, визуальной и пальпаторной ревизии ПЖ. Для повышения акустического сигнала в верхние отделы брюшной полости вводится до 400 мл физиологического раствора и проводится осмотр железы через жидкость, что существенно увеличивает разрешающую способность. Также следует осмотреть печень и ретроперитонеальные лимфатические узлы. При ИОУЗИ инсулиномы выглядят как округлые гипэхогенные образования, четко отграниченные от окружающей ткани поджелудочной железы, тем не менее, в 25-30% наблюдений инсулинпродуцирующие опухоли бывают как гипер- так и изоэхогенными [121].

В настоящее время интраоперационное ультразвуковое исследование является неотъемлемой составляющей не только открытых, но и лапароскопических и робот-ассистированных операций. ИОУЗИ используется не как самостоятельный метод, а в комбинации с визуальной и пальпаторной оценкой ПЖ, так как полноценно применить ИОУЗИ возможно лишь после мобилизации передней и задней поверхности поджелудочной железы, для определения взаимосвязи опухоли с сосудистыми и протоковыми структурами, а также с целью диагностики возможного мультифокального опухолевого поражения ПЖ, что определяет выбор наиболее оптимального в конкретной ситуации метода хирургического лечения и минимизирует риск послеоперационных осложнений [121]. Сложности использования ИОУЗИ возникают при образованиях головки и крючковидного отростка ПЖ [122]. В отдельных ситуациях, в сочетании с

интраоперационным ультразвуковым исследованием, необходимо проводить срочное патоморфологическое исследование и интраоперационное измерение уровня инсулина [123].

В исследовании Goh В. и соавт. (2009), которое выполнено в период с 1990 по 2008 гг и включавшее в себя 17 пациентов с инсулиномами ПЖ, которые подвергались хирургическому лечению, 88% инсулином диагностированы интраоперационно с помощью пальпации и ИОУЗИ. Слепая резекция ПЖ, а также повторная операции ни в одном случае не выполнялась [124].

По результатам Juontsa V. и соавт. (2006), проанализировавших 31 больного с инсулинпродуцирующими опухолями за 13 лет, чувствительность пальпаторной ревизии ПЖ и интраоперационного ультразвукового исследования составили 76% и 92% соответственно [125].

Andronesi D. и соавт. (2009) в своем исследовании, проводившимся с 1986 по 2009 гг и включавшем 16 больных с инсулиномами ПЖ, выявили более высокую информативность данных методов. Чувствительность интраоперационного ультразвукового исследования составила 93%, а комбинация интраоперационной ревизии, пальпации и ИОУЗИ приближалась к 100% [126].

В работе Machado M. и соавт (2001) при интраоперационной пальпации было диагностировано 98,2% инсулинпродуцирующих опухолей, а чувствительность в сочетании с ИОУЗИ достигла 100% [122].

В связи с высокой информативностью ИОУЗИ, в иностранной литературе периодически встречается мнение о бессмысленности дооперационной топоческой диагностики. Эта точка зрения основывается на том, что в 80-90% причину гиперфункциональных синдромов формируют спорадические НЭО, из которых при сочетании интраоперационной пальпаторной ревизии и ИОУЗИ, диагностируется 97%. Однако, такая тактика является приемлемой только в случае одиночных нейроэндокринных опухолей, за исключением гастрином, а также когда у пациента отсутствует синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа, т. к. в этом случае чувствительность падает до 50% [127].

При подозрении на гастриному двенадцатиперстной кишки, в обязательном порядке требуется эндоскопическая трансиллюминация. В качестве альтернативы выполняется дуоденотомия с целью обнаружения небольших гастрином при синдроме Золлингера-Эллисона [128,129].

В мировой литературе приводится большое количество исследований с анализом большого спектра диагностических методов при панкреатических НЭО и их эффективности. Сводные результаты такого анализа представлены в таблице 6.

**Таблица 6. Чувствительность методов топической диагностики НЭО ПЖ**

<b>Метод исследования</b>	<b>Комментарии</b>	<b>Чувствительность (спорад.) %</b>	<b>Чувствительность (МЭН-1) %</b>
МСКТ/МРТ	МРТ помогает выявить солидные псевдопапиллярные опухоли или метастазы нейроэндокринных опухолей, особенно нефункционирующих	70	50
Эндоскопическое УЗИ	Наиболее чувствительный метод дооперационной диагностики НЭО, в т.ч. при синдроме МЭН-1, т.к. позволяет выявлять опухоли размером менее 1 см	79-100	68
АСЗК+селективная мезентерикография	Дает возможность установления точной локализации функционирующих НЭО панкреатодуоденальной зоны, в т.ч. при МЭН-1	96	91
Интраоперационная пальпация	Диагностическая ценность велика, особенно при МЭН-1 ассоциированной с гастриномой двенадцатиперстной кишки	90	88
ИОУЗИ	Позволяет более точно установить форму и размер опухоли, однако малоинформативно при установлении функциональной активности опухолей	97	91

Метод исследования	Комментарии	Чувствительность (спорад.) %	Чувствительность (МЭН-1) %
ПЭТ/КТ с <sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE	Меньшее время исследования и стоимость по сравнению с другими РФП (111-In пентетреотид, фтордезоксиглюкоза, FDOPA) и стандартной МСКТ с в/в контрастированием, более высокая чувствительность при диагностике НЭО, МЭН-1, т.к. позволяет выявить очаг поражения от 0,8 мм	> 90	> 90
ПЭТ/КТ с <sup>68</sup> Ga-NOTA-exendin-4	GLP-1 рецепторы, в отличие от других пептидных рецепторов, экспрессируются на доброкачественных инсулиномах с очень высокой частотой (>90%) и плотность составляет (8,133 dpm/mg ткани) что позволяет выявлять инсулиномы размером менее 1 см на фоне множественных опухолей ПЖ	> 97	> 95
Чрескожное УЗИ	Диагностические возможности УЗИ ограничены малыми размерами опухолей, как правило до 2 см, и алиментарным ожирением у больных инсулиномой	62	45

По данным Samira M. Sadowski, Corina Millo, Yaping Luo и соавт.

Для диагностики множественной эндокринной неоплазии предложен следующий исследовательский алгоритм:

1. Цитогенетическое исследование - оптимальный скрининговый метод для близких родственников пациента. Кариотипирование позволяет идентифицировать родственников с альтерацией гена МЭН-1 и диагностировать синдром МЭН-1 до клинических проявлений.

2. Детальное изучение семейного анамнеза, позволяет в большинстве случаев уже при беседе с пациентом предположить наследственную природу заболевания.

3. Определение уровня соответствующих гормонов, включая неспецифические маркеры нейроэндокринных опухолей, такие как хромогранин А, что позволит обнаружить поражения органов мишеней.

4. Положительные функциональные пробы (72-часовая проба с голоданием) дают возможность установить органический характер патологии и исключить другие причины изменения гормонального профиля.

5. Топическая диагностика. Для паращитовидных желез самым простым и информативным методом остается УЗИ, также хорошо зарекомендовала себя скинтиграфия с  $Tc^{99}$ . С целью детекции изменений гипофиза наиболее информативной является МРТ с внутривенным контрастированием. А при НЭО поджелудочной железы – эндоскопическое УЗИ, согласно нашим данным, является самым информативным неинвазивным методом. К достоинствам ЭУЗИ относится неинвазивность. Стоит также упомянуть метод АСЗК, чувствительность которого в комплексе с ангиографией достигает 97%, однако недостатком этого метода топической диагностики является инвазивность, техническая сложность выполнения. Тем не менее при неоднозначности диагноза или подозрении на МЭН-1 (множественная локализация образований и гиперплазия ткани ПЖ) необходимо проведение АСЗК. Интраоперационная диагностика, (бидигитальная пальпация и ИОУЗИ) остается одним из важных методов топической диагностики на операционном этапе, т.к. чувствительность превышает 95%.

6. Морфологическая верификация включает гистологическое и иммуногистохимическое исследование, электронную микроскопию, что дает возможность обнаружить, наряду с характерными особенностями опухоли, и окружающую ткань железы.

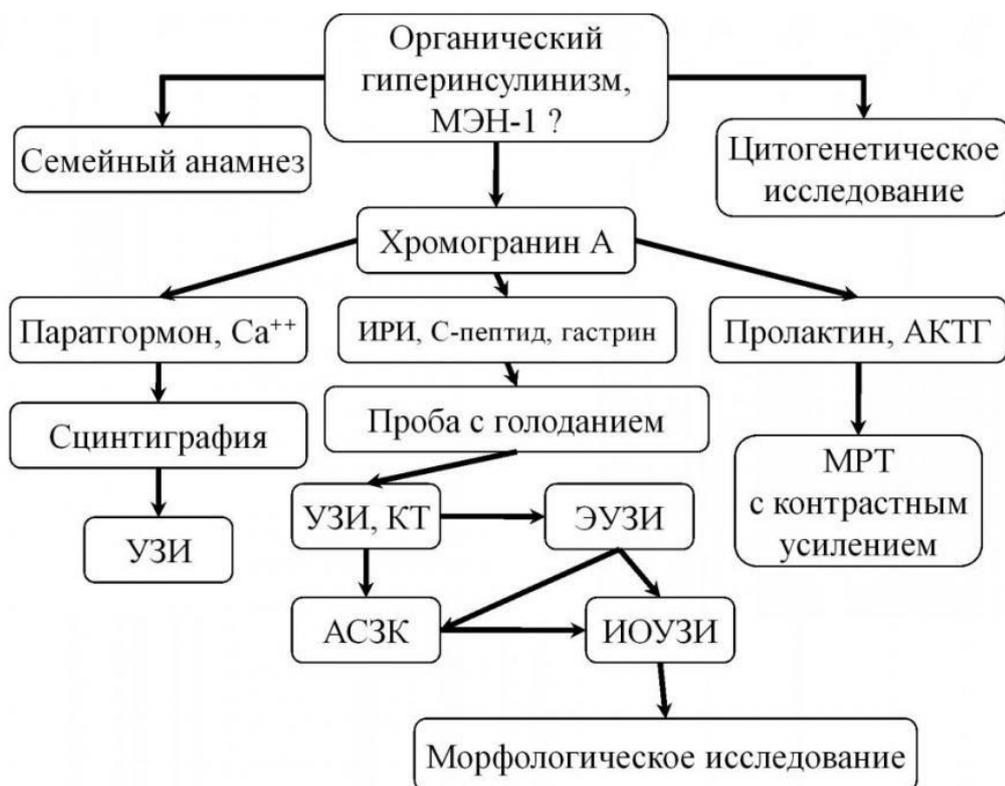


Рисунок 1. Алгоритм диагностики пациентов с подозрением на синдром МЭН-1<sup>3</sup>

Таким образом, топическая диагностика должна быть комплексной. Самыми распространенными методами в диагностике нейроэндокринных образований гепатопанкреатодуоденальной зоны являются ЭУЗИ и МРТ брюшной полости с внутривенным усилением. Чувствительность и специфичность ЭУЗИ при обнаружении опухолей двенадцатиперстной кишки, в рамках МЭН-1, достигает 56% и 100% соответственно, а для панкреатических НЭО чувствительность и специфичность составляет 90% и 70% соответственно. Чувствительность и специфичность МРТ при выявлении НЭО вышеописанных локализаций немного ниже — при дуоденальных гастриномах достигает 50% и 80% соответственно, а при НЭО ПЖ — 80% и 90%. При спорадических панкреатических и дуоденальных НЭО чувствительность ЭУЗИ и МРТ выше, что объясняется более крупными размерами образований (>1,5 см), а также единичным характером

<sup>3</sup> Васильев И.А. Диагностика синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа у больных с органическим гиперинсулинизмом. Диссертация канд. мед. наук. М., 2010. С. 17.

последних. Ga-68-DOTATATE-ПЭТ/КТ необходимо выполнять больным с подозрением на метастазы панкреатических НЭО. Также данный вид исследования является методом выбора в диагностике НЭО (кроме инсулином, т.к. отмечается низкая чувствительность) при синдромах МЭН-1 и Золлингера-Эллисона, (последний характеризуется высокой малигнизацией НЭО, около 80%) т.к. характеризуется высокой чувствительностью при обнаружении пораженных л/узлов и метастазов печени. При синдроме МЭН-1 топическая диагностика НЭО ПЖ затруднена что обусловлено малым размером опухолей. С этой целью применяется инвазивный метод исследования - артериостимулированный забор крови с селективной ангиографией (целиакография, верхняя мезентерикография), т.к. чувствительность МРТ/МСКТ с контрастированием при инсулиномах размерами менее 1 см составляет 25%. Чувствительность АСЗК, при диагностике инсулином ПЖ, в т.ч. при синдроме МЭН-1 достигает 97%, однако в связи с инвазивностью, АСЗК/селективную ангиографию следует применять после ультрасонографии и МСКТ/МРТ.

Для злокачественных НЭО поджелудочной железы (Grade 2/Grade 3) также можно использовать ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой, т.к. метаболиты последней накапливаются в активноделящихся клетках, что дает возможность регистрировать первичные опухоли и их метастазы. Чувствительность составляет 85%.

В диагностике НЭО, необходимо установить – является ли опухоль sporadic или частью синдрома МЭН-1, т.к. это определяет тактику лечения и прогноз. Также, полноценное обследование больных с НЭО ПЖ с целью выявления синдрома МЭН-1 дает возможность диагностировать и лечить поражения органов мишеней данного синдрома на этапе, когда клиническая картина гиперпродукции гормонов не успела проявиться и вызвать характерные осложнения. Хирургический метод в лечении НЭО является основным, однако подходы к определению лечебной тактики отличаются при sporadic НЭО и ассоциированных с МЭН-1 [130,131,132].

## 1.5. Лечение

### 1.5.1. Подходы к лечению органов мишеней при синдроме множественной эндокринной неоплазии первого типа

1) Показания к хирургическому лечению при поражении паращитовидных желез. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — наиболее часто встречающаяся эндокринопатия при синдроме множественной эндокринной неоплазии первого типа и составляет 2-4% всех форм первичного гиперпаратиреоза, а также в отличие от спорадического проявляется более мягким течением. Первые проявления гиперкальциемии, в 90% случаев, возникают после 20 лет жизни и с течением времени заболевание прогрессирует. Симптомами ПГПТ являются гиперкальциемия, мочекаменная болезнь, низкая плотность костной ткани, констипация, тошнота, слабость, повышенное артериальное давление [133].

Медикаментозное лечение современными препаратами (бисфосфонаты, кальцимететики) малоэффективно. Хирургическое лечение является методом выбора, за исключением субклинической формы течения заболевания, когда уровень сывороточного кальция на фоне гиперплазии желез, остается в пределах нормальных значений, в этом случае показано динамическое наблюдение.

Оптимальный объем хирургического лечения при гиперпаратиреозе в рамках синдрома МЭН-1 остается дискуссионным. Выбор стоит между субтотальной паратиреоидэктомией с удалением, по меньшей мере, от трех до трех с половиной желез; и полным удалением железы. При субтотальной паратиреоидэктомии необходимо сохранение не менее 20 мг здоровой ткани железы для предотвращения гипопаратиреоза [134-136].

Тотальное удаление паращитовидной железы предполагает идентификацию и удаление всех четырех желез, с последующей пересадкой неизменной ткани железы в карман плече-лучевой мышцы. Также всем пациентам с ПГПТ в рамках МЭН-1 выполняется трансцервикальная тимэктомия для удаления возможных гетеротопических очагов и предотвращения развития карциноида тимуса [137,138].

Подводя итог, паратиреоидэктомия при ПГПТ в рамках МЭН-1 является лечением выбора и сокращает риск образования камней в почках, патологических переломов, сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшает продукцию гастрина у пациентов с МЭН-1 при наличии гастриномы, а, следовательно, улучшает качество жизни данной группы пациентов [139].

2) Показания к хирургическому лечению при поражении гипофиза. Аденомы гипофиза развиваются у 50-60% больных с синдромом МЭН-1. В большинстве случаев они являются пролактиносекретирующими макроаденомами передней доли гипофиза — 60%, опухоли, секретирующие гормон роста, встречаются в 25%, аденокортикотропиномы регистрируются в 3% случаев. В зависимости от инкретируемого гормона, клиническая картина сопровождается акромегалией или синдромом Иценко-Кушинга [140].

Общие симптомы зависят от уровня продуцируемого гормона и компрессии опухолью соседних структур (головная боль, нарушение функций черепных нервов).

При отсутствии гормональных изменений и очаговой неврологической симптоматики показано наблюдение за опухолью [140].

При гормонально-активных опухолях, начинают медикаментозную терапию. При фармакорезистентности показано хирургическое лечение. Методом выбора в хирургическом лечении большинства аденом гипофиза является эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли.

3) При поражении коры надпочечников нет единого мнения относительно хирургической тактики. Некоторые авторы рекомендуют хирургическое лечение при гормональной активности опухоли (повышение уровня кортизола в сыворотке крови), а также при увеличении размеров опухоли более 3 см в диаметре в связи с повышенным риском малигнизации [141].

4) Показания к хирургическому лечению поджелудочной железы. Оперативный метод лечения местнораспространенных и локализованных панкреатических НЭО является первостепенным [142,143,144]. В. Мэйо впервые, в 1927 г., принял решение о хирургическом удалении неоплазии островковых

клеток ПЖ, однако интраоперационно было установлено что опухоль нерезектабельна. Э. Грехем в 1929 г. провел первую успешную операцию – удаление новообразования ПЖ, сопровождающегося гипогликемией. Морфологическое исследование верифицировало ее отношение к островковым клеткам, а полученный из клеток опухоли инсулин позволил отнести ее к инсулиноме. В нашей стране первая успешная операция энуклеация инсулиномы выполнена А.Д. Очкиным в 1949 году.

Среди хирургических доступов самым распространенным является срединная лапаротомия [143]. В настоящее время панкреатические НЭО удаляют лапароскопическим и робот-ассистированным способом [145].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе большое число публикаций, описывающих хирургическое лечение НЭО ПЖ. Однако авторы не сходятся во мнении относительно хирургической тактики и объема операции [146,147]. Одни специалисты сообщают о преимуществах органосберегающих вмешательств, обеспечивающих уменьшение риска экзокринной и эндокринной недостаточности железы в послеоперационном периоде [38]. Другие предпочитают обширные резекционные вмешательства, объясняя это невысоким риском травматизации ГПП, чем при энуклеации опухоли ПЖ [143]. Энуклеация показана при поверхностной локализации солитарной опухоли, расположенной в головке либо теле ПЖ [148]. Дистальную резекцию ПЖ принято выполнять при локализации опухоли в хвосте ПЖ, в глубине паренхимы железы или интимном прилегании селезеночных сосудов и ГПП [146]. Многие авторы разделяют мнение, что при множественных новообразованиях головки, тела и хвоста ПЖ следует выполнять энуклеацию опухоли из головки и дистальную резекцию железы [143,149]. При установленных панкреатических НЭО высокой степени злокачественности рекомендуется выполнение дистальной субтотальной резекции ПЖ, или ПДР, в комплексе с лимфаденэктомией [146]. Если радикальное хирургическое вмешательство невозможно, особенно при функционирующих НЭО ПЖ, рекомендуются циторедуктивные вмешательства, с целью удаления максимального объема опухоли, и метастазов печени [150].

Особое внимание уделяют гастриноме: при неоперабельных опухолях или невозможности установления точного топического диагноза - хирургические вмешательства не производятся. Пациенту показана только медикаментозная терапия, целью которой является устранение клинической симптоматики СЗЭ. Препаратом выбора антипролиферативной терапии при гастриномах высокой степени дифференцировки является октреотид. Химиотерапия эффективна при панкреатодуоденальных опухолях (grade 2/grade 3). Для симптоматической терапии при язвах и диарее весьма эффективны блокаторы протонной помпы [151,152].

Частота послеоперационных осложнений после оперативного лечения НЭО ПЖ, в публикациях разных авторов, колеблется от 25 до 70%, смертность 7% [153]. Одни авторы сообщают данные о высоком проценте осложнений после энуклеации опухоли по отношению к резекционным вмешательствам [11]. Другие демонстрируют эквивалентное количество осложнений после энуклеации опухоли и резекции железы [143]. Среди послеоперационных осложнений регистрируют разные формы деструктивного панкреатита, нередко с исходом в абсцесс брюшной полости и забрюшинного пространства, перитонит, наружный панкреатический свищ, псевдокисту ПЖ. Послеоперационные осложнения у 6-17% пациентов приводят к релапаротомии [11]. По данным ряда авторов, одним из факторов, негативно влияющих на течение послеоперационного периода, является расположение НЭО ПЖ. Уменьшить частоту осложнений позволяет точная предоперационная топическая диагностика опухоли, применение ИОУЗИ, и профилактика панкреатита [11,153].

При НЭО ПЖ в рамках синдрома МЭН-1 тактика хирургического лечения отличается от спорадических опухолей ПЖ. Часто у этих пациентов обнаруживаются опухоли малого размера (<0.5 см) и выполнение УЗИ (ЭУЗИ, ИОУЗИ) необходимо для точной локализации опухоли во время операции. Пациенты с гормонально-активными неоплазиями, кроме гастриномы, обычно подвергаются резекции ПЖ в связи с соответствующими гиперфункциональными синдромами, а при расположении образования в головке ПЖ объем операции

варьирует от энуклеации до ПДР. Однако, резекция ПЖ при малых гастриномах и нефункционирующих нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы в рамках МЭН-1 остается спорной. Нет достаточных рандомизированных данных по результатам хирургического лечения пациентов с МЭН-1, следовательно, нет определенных рекомендаций по лечению данной группы пациентов [155,156]. В настоящее время критерием для удаления опухолей является размер от 2 см, а также клинически значимая функциональная активность, причем некоторые авторы выступают за удаление любой известной опухоли [157].

Есть несколько аргументов в пользу наблюдения за малыми (менее 2 см) гастриномами и нефункционирующими НЭО ПЖ. Во-первых, резекция поджелудочной железы сопровождается высоким процентом осложнений и смертности. Во-вторых, из-за индивидуальных биологических данных пациента, резекция ПЖ не всегда приносит желаемый терапевтический результат и большинству пациентов требуется повторная операция, т.к. для поражения ПЖ в рамках МЭН-1 характерны множественные опухоли и высокий риск возникновения новых. В-третьих, несмотря на то, что метастатические НЭО ПЖ являются ведущей причиной смерти при МЭН-1, она составляет только 15% от смертности пациентов с МЭН-1. А 15-летняя выживаемость при гастриноме достигает 50% [152,157,158]. В проспективном исследовании 81 пациента с МЭН-1 и гастриномой ПЖ, пациенты с малыми опухолями которым выполнялась резекция, имели равную 15-летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с МЭН-1 без НЭО ПЖ (90-100%). Кроме того, пациенты с размерами опухоли от 2,5 до 6 см, подвергшиеся резекции ПЖ имели равную 15-летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с малыми опухолями (менее 2 см), следовательно, альтернативой хирургическому вмешательству при малых нефункционирующих опухолях может стать динамическое наблюдение, а при нелокализованных гастриномах и гормонально-активных опухолях — консервативная терапия [158]. Следующее ретроспективное исследование 65 пациентов с МЭН-1 и нефункционирующими НЭО ПЖ размерами менее 2 см, показало, что нет различия в выживаемости между пациентами, которым выполнялось

хирургическое удаление опухоли в сравнении с неоперированными пациентами. Кроме того, нет различия в ожидаемой продолжительности жизни между пациентами с опухолями ПЖ размерами менее 2 см и пациентами без НЭО ПЖ [160]. В другом ретроспективном наблюдении приведены данные 108 пациентов с МЭН-1 и нефункционирующими НЭО ПЖ, в котором выявлена равная выживаемость между пациентами, которым выполнялось хирургическое удаление опухоли (средний размер опухоли 3 см) в сравнении с пациентами которым хирургические вмешательства не проводились (средний размер опухоли 1,6 см). В этом исследовании только пациенты с метастазами имели низкие показатели отдаленной выживаемости — 34% в течение 8 лет [157].

Те исследователи, которые придерживаются активной хирургической тактики даже в отношении малых НЭО ПЖ при МЭН-1-го типа, утверждают, что появление метастазов в печени резко сокращают продолжительность и качество жизни пациентов. Они утверждают, что у 33% пациентов с опухолями меньше 1 см уже имеется метастатическое поражение и, следовательно, раннее удаление опухоли лучший вариант предотвращения развития метастазов [161]. Это противоречие, вероятно всего, связано с тем фактом, что многие НЭО ПЖ в рамках МЭН-1 остаются без изменений в течение многих лет, однако 20-30% имеют агрессивное течение [162]. В настоящее время, нет надежных критериев идентификации агрессивности опухолей на дооперационном этапе, (т.к. пункционная биопсия с последующим морфологическим исследованием не всегда дает точные результаты о степени дифференцировки опухоли и отличается от морфологического исследования удаленного препарата), а следовательно нет консенсуса относительно тактики и показаний к хирургическому лечению пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1.

Объем выполнения операций, в частности панкреатэктомии остается так же спорным.

Учитывая мультифокальный рост опухоли у данной группы пациентов, панкреатэктомия часто необходима для удаления всех патологических

образований ПЖ, однако выполняется редко. Наиболее частой операцией, по данным иностранной литературы, является дистальная резекция с энуклеацией любых опухолей, расположенных в головке ПЖ. В связи с высокой вероятностью метастазирования в лимфатические узлы, селезенка, как правило, не сохраняется, чтобы обеспечить адекватное удаление лимфоколлекторов [155,160].

Резюмируя данные о хирургических подходах к лечению, стоит отметить что в отличии от функционирующих НЭО ПЖ и распространенных НЭО ПЖ которые влияют на качество жизни и отдаленную выживаемость пациентов, малые нефункционирующие НЭО ПЖ отличаются доброкачественным течением. Только 6% малых (<2 см) нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы склонны к метастазированию, поэтому некоторые клиницисты отдают предпочтение наблюдению и консервативным методам лечения [163].

Как упоминалось выше, нет единого мнения относительно лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Например, ENETS рекомендует наблюдательную тактику при нефункционирующих НЭО ПЖ при размерах  $\leq 2$  см [163], в то время как рекомендации Национального объединения по борьбе с раком NCCN (National Comprehensive Cancer Network) предлагают хирургическое удаление нефункционирующих НЭО ПЖ размером  $>1$  см [164].

### **1.5.2. Системная медикаментозная терапия**

Согласно рекомендациям, первичные НЭО ПЖ следует удалять хирургическим путем (в том числе используя микроволновую/радиочастотную абляцию и интервенционные методы терапии), но при распространенности опухолевого процесса необходим мультидисциплинарный подход к лечению. Многие методы терапевтического лечения играют важную роль в уменьшении симптомов заболевания и увеличении продолжительности жизни у большинства пациентов. К нехирургическим методам лечения относят химиотерапию, биотерапию, таргетную терапию, лучевую терапию (воздействие на пептидные рецепторы) [165-166].

При невозможности полного удаления опухоли и метастазов используется цитотоксическая химиотерапия для контроля симптомов, прекращения или

замедления опухолевого роста. В настоящее время нет определенных схем химиотерапии для НЭО ПЖ. Доказано, что у низкодифференцированных (G3) НЭО ПЖ лучший ответ на химиотерапию чем у высокодифференцированных (G1/G2). Первая линия химиотерапии включает препараты платины с этопозидом при опухолях низкой степени дифференцировки — ответ на лечение наблюдается от 31 до 67% пациентов [167,168]. У пациентов с низким пролиферативным индексом (Ki-67 <55%) выявлен неудовлетворительный ответ на химиотерапию — 15%, однако общая выживаемость лучше по сравнению с пациентами у которых индекс Ki-67 больше 55% (14 и 10 месяцев соответственно) [167].

Стрептозотоцин (2-дезоксидезокси-2 (3-метил-3-нитрозомочевина) — широко применяемый препарат в США для лечения распространенных панкреатических НЭО [169]. Стандартные схемы терапии НЭО ПЖ включают стрептозотоцин+5-фторурацил+доксорубицин либо их комбинации. По данным клинических исследований удовлетворительный ответ на лечение стрептозотоцином не более 39 %, а длительность ремиссии 9,3 месяца, однако данный препарат обладает высокой токсичностью, что ограничивает его применение [169,170]. Стрептозотоцин не зарегистрирован в Российской Федерации. Араноза (3- (α-L-арабинопиранозил-1) — 1-метил-1-нитрозомочевина) — является отечественным аналогом стрептозотоцина, и демонстрирует более высокую противоопухолевую активность, в сравнении со стрептозотоцином [12].

Reubi et al. (1990) впервые доказали наличие на клетках НЭО ЖКТ нескольких типов рецепторов к соматостатину. Соматостатин — эндогенный пептид, секретирующийся в гипоталамусе и ЖКТ. Связываясь с тропными рецепторами, он приводит к подавлению секреции соматотропного гормона в гипофизе, ингибирует продукцию тиреотропного гормона, серотонина и пептидов, вырабатываемых нейроэндокринными клетками желудочно-кишечного тракта (глюкагона, инсулина, гастрин, ВИП, и др.).

Ланреотид и октреотид - синтетические аналоги соматостатина (ССА), которым присущи свойства нативного соматостатина, однако имеют пролонгированное действие (несколько часов) это дает возможность применять

последние в терапевтических целях. ССА связываются в основном с 2-м и 5-ым подтипом рецепторов к соматостатину. Эти рецепторы локализируются на клетках первичных очагов, и метастазов большинства НЭО.

Применение ССА у больных с НЭО ПЖ значительно снижает активность функционирующих опухолей, тормозит развитие первичной опухоли и ее метастазов, тем самым улучшая эффективность лечения в комбинации с циторедуктивными операциями и повышая безрецидивную выживаемость пациентов [172,173].

Лучевая терапия с воздействием на пептидные рецепторы опухоли. Это новый метод, применяющийся при НЭО с высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов. В исследовании 504 пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖ с использованием Lu-177 меченных пептидных рецепторов сообщается о полном и частичном ответе опухолей 2% и 28% соответственно [174]. В исследовании NETTER-1 показано значительное увеличение медианы безрецидивной выживаемости у пациентов с нейроэндокринными опухолями ЖКТ, которые принимали <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, по сравнению с пациентами, которые получали лечение пролонгированными аналогами соматостатина. Данное исследование демонстрирует достаточную эффективность воздействия этого метода на данный тип опухолей, однако осложнения, связанные с миелотоксичностью, при терапии <sup>177</sup>Lu-DOTATATE несколько выше, чем при терапии аналогами соматостатина (41% против 33%) [175].

Таргетная терапия. НЭО ПЖ хорошо васкуляризованные образования с высоким содержанием рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (ЭФР) и фактору роста тромбоцитов (ТФР). Метастазы НЭО также содержат высокое количество лигандов родственных ТФР и ЭФР (176, 177). Сунитиниб — пероральный низкомолекулярный, мульти-таргетный ингибитор тирозин киназы проявляющий также ингибирование в отношении ЭФР и ТФР. В рандомизированном исследовании 171 пациента с метастазами высокодифференцированных НЭО ПЖ сравнивались результаты лечения двух групп пациентов, получавших сунитиниб и плацебо соответственно [178].

Исследование было прекращено преждевременно в связи с явным преимуществом в результатах лечения сунитинибом. Бевацизумаб — человеческие моноклональные антитела, которые ингибируют ЭФР. Комбинация терапии ингибиторами mTOR темзиролимусом и бевацизумабом демонстрирует положительный ответ у 41% пациентов [179].

Ингибиторы mTOR. Белок mTOR координирует трансляцию (синтез на рибосомах) многих белков, связанных с ростом клетки и ее размножением. Излишняя активация работы mTOR ведет к неконтролируемому делению клеток — то есть к трансформации их в опухолевые. Аберрантные гены mTOR найдены у 16% НЭО ПЖ, следовательно, ингибирующее воздействие на данный белок приводит к замедлению роста опухоли у этой немногочисленной группы пациентов. Пероральный ингибитор mTOR — эверолимус широко изучен. Рандомизированные исследования показывают успешные результаты лечения высокодифференцированных НЭО ПЖ и ЖКТ с метастазами: отмечена существенная безрецидивная выживаемость в группах пациентов, получавших эверолимус по сравнению с плацебо [180].

Подводя итог анализу данных литературы, следует отметить, что взаимосвязь между клиническим течением, результатами различных методов диагностики, непосредственными и отдаленными результатами хирургического лечения и морфологическими свойствами НЭО ПЖ в т.ч. при синдроме МЭН-1 изучены недостаточно.

Показаниями к консервативным методам лечения являются распространенность опухолевого процесса, соматический статус пациента, отказ пациента от операции. Однако эффективность исключительно консервативных методов лечения недостаточно высока.

Не определены четкие показания к хирургическому вмешательству при одновременном обнаружении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и других органов мишеней при МЭН-1 типа. Лечебно-диагностические проблемы обусловлены отсутствием клинической симптоматики, небольшими размерами опухолей на фоне гиперплазии, а также множественным характером

роста, что характерно для множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Также нет единого алгоритма хирургического лечения панкреатических НЭО в рамках синдрома МЭН-1, в зависимости от локализации, размеров, гормональной активности, типа морфологического строения опухоли. Как в отечественной, так и зарубежной литературе не встречаются сведения, основанные на большом числе клинических наблюдений, о непосредственных и отдаленных результатах хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при синдроме МЭН-1.

В связи с вышесказанным, необходима разработка эффективного и рационального алгоритма хирургического лечения пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии первого типа, который приведет к улучшению непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения НЭО ПЖ, а также повысит качество жизни пациентов с данной патологией.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов и критерии включения

В основе работы лежит ретроспективное и проспективное исследование с анализом данных ранее проводившихся и настоящих клинических, лабораторно-инструментальных, морфологических методов исследования, и результатов лечения 154 пациентов с НЭО ПЖ. Эти пациенты в период с 1997 г. по 2017 г. находились на стационарном лечении в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (руководитель – акад. РАН, А. Ф. Черноусов).

Пациенты были разделены на две группы что демонстрирует таблица 7:

**Таблица 7. Гендерно-возрастная характеристика пациентов, включенных в исследование**

<b>Основная</b>	<b>Контрольная группа</b>
Пациенты с НЭО ПЖ в рамках синдрома МЭН-1	Пациенты со спорадическими НЭО ПЖ
N=40	N=114
Средний возраст=42±11 лет	Средний возраст=46±13 лет
Мужчины=13 (32%) Женщины=27 (68%)	Мужчины=31 (27%) Женщины=83 (73%)

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины – 110 (72%), мужчин было 44 (28%). Возраст больных на момент установления диагноза варьировался от 15 до 81 года, в среднем составив 44,9±13 лет. Возрастной анализ больных в группах приведен в таблице 8.

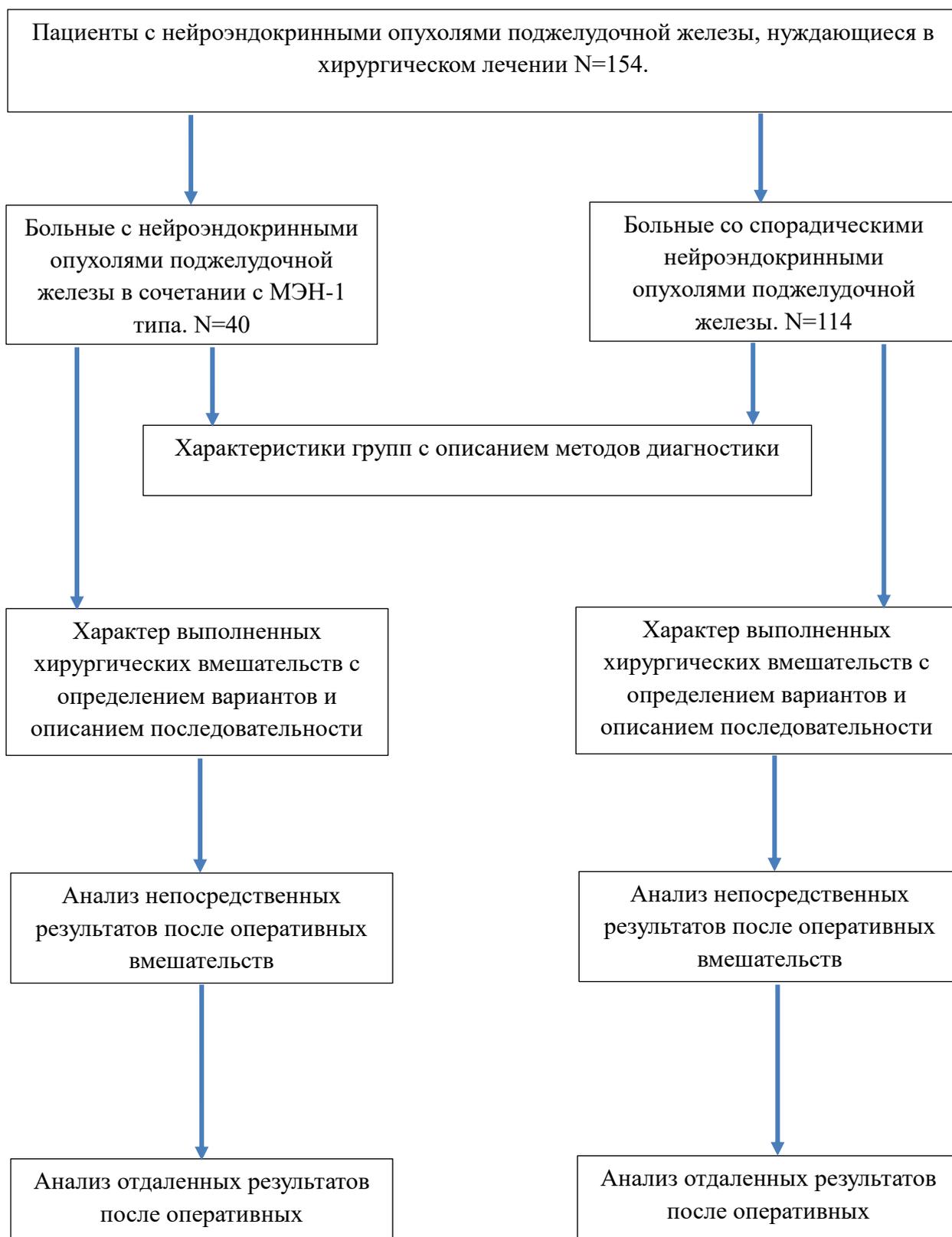
**Таблица 8. Возрастной анализ пациентов в исследуемых группах**

		Возраст пациентов (лет)					
		До 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и старше
Основная группа (МЭН-1)	всего	9	7	13	6	4	1
	м	5	5	2	0	1	0
	ж	4	2	11	6	3	1
Контрольная группа пациентов (спорадические НЭО ПЖ)	всего	19	19	26	23	16	11
	м	7	6	8	3	5	2
	ж	12	13	18	20	11	9

Согласно представленным данным, большинство пациентов были трудоспособного возраста, а пик заболеваемости в обеих группах приходится на возрастной интервал 40-49 лет. Средний возраст пациентов в основной группе пациентов был несколько ниже чем в контрольной и равен  $42 \pm 11$  и  $46 \pm 13$  лет соответственно.

Пациенты, включенные в данное исследование, соответствовали следующим критериям: 1) возраст от 15 лет; 2) установленный клинический диагноз нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, как спорадических, так и ассоциированных с синдромом МЭН-1, при котором опухоль поджелудочной железы гистологически верифицирована; 3) проведенное хирургическое лечение по поводу НЭО ПЖ, в том числе при синдроме МЭН-1; 4) в контрольную группу входили пациенты с нейроэндокринными спорадическими опухолями поджелудочной железы.

Ниже, на рисунке 2, приведена схема дизайна исследования:



*Рисунок 2. Дизайн исследования: «Хирургическое лечение пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1»*

Все пациенты были оперированы и диагноз подтвержден данными морфологического исследования. У 40 из этих пациентов был подтвержден синдром множественной эндокринной неоплазии первого типа.

Частота поражения эндокринных желез в группе пациентов с синдромом МЭН-1 отображена в таблице 9. Также у 8 пациентов из данной группы диагностирована гормонально неактивная аденома надпочечника и у 1 пациентки синдром МЭН-1 сочетался с умереннодифференцированной аденокарциномой желудка.

**Таблица 9. Частота поражения органов мишеней при синдроме МЭН-1**

Частота поражения	Гипофиз	Паращитовидные железы	Поджелудочная железа
Относительная	58%	76%	100%
Абсолютная	23	31	40

В числе 23 больных с новообразованиями гипофиза у 14 выявлены нефункционирующие микроаденомы, у 7 – пролактин-секретирующая опухоль и у 2 – АКТГ-продуцирующая опухоль.

Среди 31 пациента с поражением паращитовидных желез, в 28 наблюдениях был диагностирован первичный гиперпаратиреоз, причиной которого у 10 человек являлись аденомы, у 17 – гиперплазия паращитовидных желез и у одного пациента сочетание гиперплазии и аденомы паращитовидных желез. Множественные поражения (гиперплазия в сочетании с аденомой при нормальном уровне паратормона) встречались у 3 пациентов (10%).

У пациентов с синдромом МЭН-1 в поджелудочной железе, в 40% случаев, наблюдались множественные нейроэндокринные опухоли, а незидиобластоз на их фоне отмечен у 13 (33%) пациентов. Так у 40 больных в ПЖ было выявлено 90 образований, среди которых: 45 инсулином, 24 нефункционирующие нейроэндокринные опухоли, 15 глюкагоном, 3 соматостатиномы, 2 гастриномы и 1 РР-клеточная опухоль поджелудочной железы, однако, глюкагономы, соматостатиномы и РР-клеточная опухоль, у данной группы пациентов, клинически не проявлялись.

Локализация НЭО при синдроме МЭН-1 и спорадических случаях не имела существенных отличий и представлена в таблице 10. Однако, множественные образования при синдроме МЭН-1 (40%; 16 наблюдений) встречались значительно чаще, чем в группе пациентов со спорадическими опухолями (11%; 12 случаев). При мультифокальном поражении ПЖ в рамках синдрома МЭН-1 регистрировали от 2 до 7 опухолей, при спорадическом органическом гиперинсулинизме более 3 НЭО отмечено не было. Незидиобластоз среди больных со спорадическими образованиями составил 4% (5 наблюдений). Средние размеры спорадических образований составили  $16,2 \pm 5$  мм в диаметре, что существенно не отличалось от опухолей у пациентов с синдромом МЭН-1 ( $15,4 \pm 5$  мм в диаметре). По данным мировой литературы для синдрома МЭН-1 характерны микроаденомы, однако среди обследованных нами пациентов лишь у пяти больных (12%) диагностированы микроаденомы ПЖ. В группе больных со спорадическими НЭО поджелудочной железы микроаденомы обнаружены лишь в трех наблюдениях (3%).

У 36 пациентов (90%) основной группы и 97 пациентов (87%) контрольной группы, функционирующие опухоли были представлены инсулиномами и проявлялись клинической картиной органического гиперинсулинизма различной степени выраженности.

Анамнез заболевания в основной группе был в пределах от 3 месяцев до 30 лет, составив в среднем  $46 \pm 6$  месяцев; в контрольной — от 6 месяцев до 25 лет, в среднем равен  $40 \pm 7$  месяцев от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза.

С целью определения стадии опухолевого процесса использовали классификацию Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (ENETS, 2012).

Отобранные пациенты основной и контрольной групп, согласно классификации ENETS, соответствовали с I по IV клинической стадии опухолевого поражения.

Общее соматическое состояние пациентов, соответствовало 4 и менее баллам по шкале операционно-анестезиологического риска американского общества анестезиологов (ASA). Данную оценку проводили всем пациентам перед операцией, согласно которой, выделяют шесть степеней тяжести соматического состояния пациента: ASA 1 – нормальный, здоровый пациент; ASA 2 — пациент с средне выраженными системными заболеваниями; ASA 3 — пациент с выраженными системными заболеваниями; ASA 4 — пациент с тяжелыми системными заболеваниями, представляющими постоянную угрозу для жизни пациента; ASA 5 — пациент находящийся в критическом состоянии, которому необходима операция по жизненным показаниям; ASA 6 — констатированная смерть мозга.

Под ранним послеоперационным периодом понимали период времени первых 30 суток после операции. За отдаленный послеоперационный период принимали период начиная с 31 суток после операции до последнего зафиксированного визита пациента или его смерти.

Среди параметров раннего послеоперационного периода оценивали: послеоперационные осложнения; длительность послеоперационного стационарного лечения, которая характеризовалась продолжительностью пребывания пациентов в клинике после операции и оценивалась в койко-днях; а также послеоперационную летальность.

Послеоперационные осложнения характеризовали согласно классификации Clavien-Dindo, при которой: 1-й степени тяжести соответствуют осложнения, не требующие специального медикаментозного лечения, хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства; 2-й степени осложнения, требующие специальной фармакологической коррекции, переливаний компонентов крови, полного парентерального питания; 3-я степень - осложнения, требующие хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства (3a — вмешательства не требующие общей анестезии; 3b — вмешательства, выполняемые под наркозом); 4-я степень — жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивной терапии,

наблюдения в отделении реанимации, резекции органа (4а – недостаточность одного органа; 4b - полиорганная недостаточность); 5-я степень — летальный исход.

При возникновении у пациента свыше одного осложнения, в анализ включали более высокую степень тяжести осложнения по Clavien-Dindo. В случае, если пациент выписывался с неликвидированным осложнением, то к степени тяжести осложнения добавляли суффикс «d».

Под местным рецидивом нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы после операции понимали развитие опухолевого процесса на месте ранее удаленной опухоли, что в сочетании с незидиобластозом определяет рецидив гипогликемической болезни. Прогрессию заболевания определяли, как возникновение новых опухолей.

В отдаленном послеоперационном периоде оценивали общую и безрецидивную выживаемость. Общую выживаемость больных после операции определяли, как долю пациентов, оставшихся в живых в сроки от 1 года до 5 лет. Безрецидивная выживаемость — параметр, описывающий количество выживших пациентов, без местного рецидива опухоли, по истечении определенного времени со дня первичной операции.

Также среди показателей отдаленного послеоперационного периода отслеживали: развитие осложнений (развитие сахарного диабета), рецидив заболевания (гипогликемия или другой гормональный симптом); исследовали уровень гликированного гемоглобина. Данные параметры исследовали методом интервью, после получения у них письменного согласия. У пациентов обеих групп отдаленные результаты оценивали через 3 и более месяцев после выполненной операции, когда практически полностью восстанавливается состояние вследствие перенесенного основного заболевания и хирургического вмешательства, и пациенты возвращаются к трудовой активности.

Фиксировали данные о дате последнего визита, во время которого отмечали состояние пациента, наличие проявлений местного рецидива заболевания, а также

наличие или отсутствие отдаленных метастазов нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

При наступлении летального исхода — регистрировали данные о дате и причине смерти пациента.

В таблице 10 представлена характеристика основной и контрольной групп пациентов в зависимости от соматического статуса, локализации опухоли и клинической стадии (ENETS 2012).

**Таблица 10. Клинические характеристики исследуемых пациентов**

	Состояние по шкале ASA				Локализация опухоли <sup>4</sup>			Клиническая стадия (ENETS) <sup>5</sup>		
	1	2	3	4	Головка	Тело	Хвост	1-2a	2b-3b	4
Группа пациентов 1 (МЭН-1) N=40	4 (10%)	13 (32,5%)	22 (55%)	1 (2,5%)	27 (30%)	32 (36%)	31 (34%)	36 (92%)	3 (8%)	—
Группа пациентов 2 (контрольная) N=114	32 (29%)	46 (40%)	35 (30%)	1 (1%)	55 (44%)	34 (28%)	35 (28%)	106 (95%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)

Большинство пациентов обеих групп имели сопутствующие заболевания. Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) болезни системы кровообращения и желудочно-кишечного тракта отнесены к основным категориям заболеваний, а оставшиеся к прочим заболеваниям. Среди обеих групп пациентов, основные категории заболеваний диагностированы у 114 (74%) пациентов, прочие заболевания (дыхательной, мочеполовой, эндокринной системы) диагностированы у 8 (5%) пациентов, у 31 (22%) пациента не отмечено

4 Абсолютное количество опухолей.

5 У одного пациента основной группы и двух контрольной выявлен изолированный незидиобластоз.

сопутствующих заболеваний. Пациенты в обеих группах сопоставимы по статусу ASA, а также по тяжести заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта. В таблице 11 представлено распределение больных по сопутствующим заболеваниям в основной и контрольной группах.

**Таблица 11. Распределение сопутствующих заболеваний в обеих группах пациентов**

Группы пациентов	Сопутствующие заболевания по системам				Всего
	Кровообращения	ЖКТ	Прочие заболевания	Не имеющие заболевания	
Основная группа (МЭН)	20 (50%)	14 (35%)	4 (10%)	2 (5%)	40 (100%)
Контрольная группа (спорадические опухоли ПЖ)	48 (40%)	33 (30%)	4 (4%)	29 (26%)	114 (100%)

Распределение НЭО поджелудочной железы в зависимости от степени дифференцировки представлено в таблице 12.

**Таблица 12. Количество нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в зависимости от степени дифференцировки**

Группы пациентов	Степень дифференцировки НЭО ПЖ <sup>6</sup>			Всего опухолей
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Основная группа (МЭН-1)	52 (58%)	38 (42%)	0 (0%)	90 (100%)
Контрольная группа (спорадические НЭО ПЖ)	96 (77%)	27 (22%)	1 (1%)	124 (100%)

Как видно из таблицы 12, распределение опухолей в зависимости от степени дифференцировки существенно не отличалось среди обеих групп пациентов.

<sup>6</sup> На основании индекса Ki-67

## **2.2. Методы обследования пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы**

Обследование пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, в том числе в рамках МЭН-1, включало в себя:

1. Клиническое обследование пациента с изучением жалоб, анамнеза и проведением физикального обследования.
2. Выполнение пробы с голоданием у пациентов с подозрением на инсулиному (описана ранее).
3. При подозрении на гастриному и СЗЭ, учитывая соответствующую клиническую картину: изжога, боли в эпигастральной области, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, часто рецидивирующую язвенную болезнь, устойчивую к терапии ингибиторами протонной помпы — проводилось измерение уровня сывороточного гастрина, рН-метрия желудочного сока. У 40% с подозрением на гастриному проводился калициевый тест, как аналог пробы с секретинном, а также проба с белковой нагрузкой, для дифференциальной диагностики СЗЭ 1 и 2 типов.

Последние 10 лет, кроме вышеописанных исследований гормонального профиля всем пациентам выполняли анализ крови на универсальные маркеры нейроэндокринных опухолей (хромогранин А, панкреатический полипептид, нейрон-специфическая енолаза).

Исследования крови проводились в межклинических биохимической и гормональной лабораториях. Больных обследовали натощак в утренние часы (8.00 – 9.00 ч). Гормональный профиль определяли методом электрохемилюминесценции с использованием закрытой аналитической системы «Hitachi Cobas-6000» (Roche). Уровень глюкозы определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» (Abbott) гексокиназным методом с помощью стандартных наборов Abbott. Кровь для исследования (включая пробу с голоданием) забирали в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

4. Для подтверждения или исключения поражения органов мишеней исследовали гормональный профиль (АКТГ, пролактин, паратгормон, С-пептид, сывороточный кальций, кальцитонин), выполняли УЗИ и сцинтиграфию паращитовидных желез, а также МРТ головного мозга.

### **2.3. Топическая диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы**

Магнитно-резонансная томография, эндосонография — были выполнены как специалистами соответствующих отделений ФГАОУ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, так и в других лечебных учреждениях.

Транскутанная ультрасонография выполнялась на аппаратах «SONOSKOP-3» фирмы «KRANBUHLER» (Германия) конвексным датчиком с частотой 3,5 мГц «SIQUOE», фирмы «ACUSON» (США).

Интраоперационное ультразвуковое исследование выполняли на аппаратах «LSC-7500» фирм «HITACHI» и «PICKER» (Япония) с миниатюрным (62x17x14 мм) Т-образным датчиком 5 мГц и «SIQUOE» фирмы «ACUSON» (США) с интраоперационным пальчиковым датчиком с меняющейся частотой 11-15 мГц. В аппаратах предусмотрена абсолютная герметичность датчика и кабеля, что позволяет добиться стерильности во время исследования, необходимой при работе в операционной.

В нашей клинике эндосонографию выполняли на аппарате Hitachi Aloka Noblus (Япония) с датчиком Pentax EG-3270UK на частоте от 7,5 до 9 мГц, а магнитно-резонансную томографию на томографе «Siemens magnetom verio» с напряженностью магнитного поля 3 Тесла.

Мультиспиральную компьютерную томографию с 1999 по 2008 гг., выполняли на аппарате «GE Light Speed» 64 спиральный; с 2001 по 2007 гг. выполняли на аппарате «Toshiba Aquilion multi» 4 спиральный; с 2009 по 2017 гг. на аппарате «Toshiba Aquilion one» 320 спиральный.

Ангиографию выполняли на установках «Advantx DLX», «Advantx LCV+» и «Innova 2100 IQ» («GE», США). Производили селективную артериографию верхней брыжеечной артерии и ветвей чревного ствола в курпноформатном и

дигитальном варианте. Накопление контрастного вещества в опухоли на ангиограмме оценивали по 3-х бальной шкале от + (слабое) до +++ (сильное), также определяли артериальные бассейны, кровоснабжающие опухоль.

Артериостимулированный забор крови выполняли из правой печеночной вены через 30, 60 и 120 секунд после внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы кальцием с последующим определением уровня ИРИ и С-пептида.

Следующим этапом, после установки катетера в правую печеночную вену, пунктировали бедренную артерию и катетер вводили в чревной ствол, а затем и в верхнюю брыжеечную артерию, тем самым выполняли целиакографию и мезентерикографию. Для проведения суперселективной ангиографии и стимуляции различных отделов поджелудочной железы катетер в произвольном порядке проводили в следующие точки: печеночная артерия, поджелудочно-двенадцатиперстная артерия, начальный и терминальный отделы селезеночной артерии и верхняя брыжеечная артерия.

Стимуляцию проводили раствором глюконата кальция в дозе 2,0 мг  $\text{Ca}^{++}$  в 5,0 мл физиологического раствора (независимо от массы тела больного). Забор крови из правой печеночной вены осуществляли через 30, 60 и 120 секунд после стимуляции. В конце исследования брали еще две пробы крови из правой печеночной вены и нижней полой вены. Достоверным в плане определения места расположения инсулиномы мы считаем повышение уровня ИРИ или С-пептида после стимуляции соответствующей зоны поджелудочной железы в два и более раз в сравнении с его уровнем в печеночной вене до введения кальция.

Чувствительность использованных методов диагностики НЭО ПЖ представлена в таблице 13.

**Таблица 13. Чувствительность методов топической диагностики в основной и контрольной группах пациентов**

Группы пациентов	Чувствительность методов диагностики						Установленный топический диагноз до операции
	Ангиография+АСЗК (для функционирующих опухолей)	МСКТ	Транскутанное УЗИ	Эндоскопия	Интраоперационное УЗИ	Интраоперационная пальпация	
Основная группа N=40	93%	45%	42%	80%	82%	83%	88%
Контрольная группа N=114	92%	70%	75%	92%	97%	78%	94%

Согласно данным таблицы 13, окончательно вопрос о локализации и объеме хирургического вмешательства решали интраоперационно. Наиболее точную информацию о расположении и количестве опухолей дает интраоперационная ревизия, включающая пальпацию ПЖ и ИОУЗИ.

Процент точно установленного дооперационного топического диагноза был выставлен по совокупности всех методов исследования в обеих группах.

Полученные результаты свидетельствуют о невысокой чувствительности трансабдоминального УЗИ и МСКТ с внутривенным усилением. Информативность этих методик сопоставима между собой, а синдром МЭН-1 у больного приводит к уменьшению их чувствительности. Обнадеживающие результаты получены при ЭУЗИ панкреатобилиарной зоны, однако частое возникновение незидиобластоа и микроаденоматоа при синдроме МЭН-1 существенно влияют на чувствительность этого метода (при МЭН-1 снижается на 15%). В этой ситуации обязательным является применение сочетанного ангиографического исследования, так как это единственный, доступный нам в настоящее время, метод выявления зон незидиобластоа и микроаденоматоа.

Несмотря на большое количество применяемых методов предоперационной диагностики, как упоминалось ранее, окончательное расположение опухолей устанавливается интраоперационно, после ревизии, которая при неполноценном топическом диагнозе или синдроме МЭН-1 должна включать двухстороннюю пальпацию всех отделов поджелудочной железы и интраоперационное ультразвуковое исследование. Информативность интраоперационной ревизии при солитарных образованиях оказалась несколько выше, чем при множественном поражении ПЖ и составила 88% и 83% соответственно. Аналогичная ситуация отмечена при выполнении ИОУЗИ, т.к. чувствительность метода при спорадических НЭО ПЖ значительно выше чем при НЭО в рамках наследственных синдромов и составляет 97% и 82% соответственно, что обусловлено множественным характером поражения и малыми размерами опухолей. У 7 пациентов со спорадическими инсулиномами, пальпаторно выявить образования не смогли. В четырех случаях опухоли локализовались в головке ПЖ размерами до 1 см, в трех – 1,0-1,5 см инсулиномы, располагавшиеся в глубине паренхимы тела железы. Эти опухоли были выявлены при ИОУЗИ, что и определило оперативную тактику.

При НЭО ПЖ, ассоциированных с синдромом МЭН-1, комплексное применение пальпации ПЖ во время операции и ИОУЗИ позволило повысить чувствительность интраоперационной ревизии до 94%.

После обследования все пациенты давали добровольное информированное согласие на выполнение предстоящего хирургического вмешательства. Предоперационная подготовка пациентов не отличалась от таковой при выполнении стандартных хирургических вмешательств на органах брюшной полости.

### **Морфологическое исследование удаленных макропрепаратов**

После удаления все опухоли были подвергнуты гистологическому, иммуногистохимическому исследованию и электронной микроскопии. Исследования проводились на базе патологоанатомического отделения Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова

(руководитель проф. Е.А. Коган) и Московского Областного Научно-исследовательского Клинического Института им. М.Ф. Владимирского (руководитель проф. И.А. Казанцева).

Изучали не только ткань опухоли, но по возможности, и окружающую ее ткань поджелудочной железы. Иммуногистохимическое исследование проводили по методу Sternberger L.A. с применением панели моно- и поликлональных антител (хромогранин А, нейрон-специфическая енолаза, синаптофизин, эпителиально-мембранный антиген, гастрин, инсулин, проинсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид, кальцитонин, серотонин, АКТГ, Ki-67, CD56).

#### 2.4. Характер выполненных хирургических вмешательств

В контрольной группе, пациентам выполняли следующие хирургические вмешательства:

**Таблица 14. Характер выполненных хирургических вмешательств у пациентов со спорадическими опухолями поджелудочной железы**

Тип операции	Количество операций
Энуклеация опухоли	57 (50%)
Дистальная резекция ПЖ	46 (39%)
Микроволновая абляция	6 (5%)
Панкреатодуоденальная резекция	4 (4%)
Резекция головки ПЖ с наложением панкреатоюноанастомоза	1 (1%)
Энуклеация опухоли головки ПЖ+дистальная резекция	1 (1%)
Всего	114 (100%)

Открытая дистальная резекция ПЖ была выполнена 44 из 46 пациентов. Среди которых, двум пациентам дистальная резекция поджелудочной железы выполнена лапароскопически, у которых опухоль ограничена капсулой поджелудочной железы, без инвазии в соседние структуры.

Из 46 пациентов с дистальной резекцией, 8 выполнена дистальная субтотальная резекция ПЖ, а в 31 наблюдении дистальная резекция ПЖ сопровождалась спленэктомией. У одного пациента дистальная резекция

сопровождалась удалением метастазов нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы из V, VI, II-IV, VIII сегментов печени.

Спленэктомия выполняли в связи с интимным расположением опухоли с селезеночными сосудами, а также при инвазии в последние или капсулу селезенки.

Энуклеация опухоли выполнена 57 пациентам, из которых в 8 случаях лапароскопическим доступом. Энуклеацию выполняли пациентам с поверхностно расположенными опухолями различных локализаций, без вовлечения главного панкреатического протока и общего желчного протока в опухоль (что подтверждалось ИОУЗИ), а также размером не более 2,5 см.

Одному пациенту выполнена энуклеация в сочетании с дистальной резекцией поджелудочной железы и спленэктомией, у которого обнаружены две опухоли первая в головке, вторая в хвосте поджелудочной железы.

Панкреатодуоденальная резекция выполнена четырем пациентам у которых при ИОУЗИ установлено что опухоль интимно прилежит к двенадцатиперстной кишке либо к воротной вене, общему желчному протоку/ГПП. От энуклеации решено воздержаться в связи с высоким риском повреждения соответствующих структур.

Одной больной выполнена резекция головки поджелудочной железы с опухолью, наложение панкреатоеюноанастомоза на выключенной по Ру петле тонкой кишки, холецистэктомия. Опухоль была расположена в головке ПЖ, прилегая к стенке двенадцатиперстной кишки и сдавливая расширенный до 7 мм главный панкреатический проток. Учитывая возраст и соматическое состояние пациентки произвели органосберегающую операцию, в качестве альтернативы ПДР.

Микроволновая абляция проведена шести пациентам (одному из которых лапароскопически) с тяжелым соматическим статусом, как альтернатива панкреатэктомии/ПДР, т.к. при ИОУЗИ установлено что у всех пациентов в глубине крючковидного отростка, на границе с головкой, а у некоторых в головке

и теле органа обнаружены опухоли диаметром от 14 до 18 мм, расстояние от главного панкреатического протока от 1 до 2 мм.

У 29 (26%) пациентов контрольной группы, хирургическое вмешательство по поводу основного заболевания сочеталось с выполнением спленэктомии; холецистэктомия выполнена 6 (5%) пациентам; трем больным (3%) произведена спленэктомия в сочетании с холецистэктомией.

У 2 (2%) пациентов контрольной группы, операции по поводу НЭО ПЖ выполнялись дважды, среди которых, одному пациенту первая операция выполнена в другом лечебном учреждении, а второму пациенту повторная операция выполнена в нашей клинике до 1997 г. Оба первых хирургических вмешательства не привели к клиническому излечению, т.к. опухоль не была удалена, что потребовало повторных вмешательств.

В основной группе пациентов на поджелудочной железе выполняли следующие операции:

**Таблица 15. Характер выполненных хирургических вмешательств по поводу НЭО ПЖ в рамках синдрома МЭН-1**

Тип операции	Количество операций
Энуклеация опухоли (головка — 13; тело/хвост - 8)	21 (48%)
Дистальная резекция ПЖ	16 (37%)
Энуклеация опухоли головки ПЖ+дистальная резекция ПЖ	3 (7%)
Панкреатэктомия	2 (4%)
Панкреатодуоденальная резекция	1 (2%)
Микроволновая абляция	1 (2%)
Всего	44 (100%)

Шесть (15%) пациентов основной группы оперированы дважды, по поводу НЭО ПЖ, причем у двух из них, одна операция выполнена в другом лечебном учреждении.

Среди пациентов, оперированных на поджелудочной железе в рамках МЭН-1 у двух пациентов диагностированы метастазы НЭО (инсулинома и глюкагонома) в правой доле печени. В связи с этим, первому больному выполнена энуклеация

опухоли из головки поджелудочной железы и склерозирование метастаза печени, второму — МВА опухоли головки поджелудочной железы и атипичная резекция правой доли печени.

У трех пациентов была одновременно выполнена энуклеация опухоли головки ПЖ и дистальная резекция поджелудочной железы, причем в первом случае по поводу инсулином, во втором случае в головке ПЖ локализовались микроаденомы, в хвосте поджелудочной железы — карциноид. Также одной пациентке одновременно выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 в связи с перстневидноклеточным раком желудка pT3N2M0 и дистальная резекция поджелудочной железы по поводу инсулином тела и хвоста ПЖ.

Также стоит отметить, что из пациентов, подвергшихся энуклеации опухоли, трем больным была выполнена лапароскопическим методом (лапароскопическую энуклеацию выполняли пациентам, у которых по предоперационным данным инструментального обследования, включая АСЗК, а также по данным лапароскопического ИОУЗИ такие структуры как брыжеечные, селезеночные сосуды, главный панкреатический проток и общий желчный проток отстоят от опухоли на 0,1 см и более). Также одному пациенту выполнена лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы.

Характер оперативных вмешательств в группе пациентов с синдромом МЭН-1 отличался большим объемом, а в единичных случаях выполняли ПДР, панкреатэктомию, энуклеацию совместно с дистальной резекцией ПЖ.

Пациентам с органическим гиперинсулинизмом, в обеих группах, во время операции исследовали показатель иммунореактивного инсулина (ИРИ). Уровень ИРИ до удаления опухоли составлял в среднем  $72,5 \pm 38,5$  мкЕд/мл (39 - 252 мкЕд/мл), спустя 5 минут после удаления опухоли -  $39,9 \pm 21,5$  мкЕд/мл (21,4 - 138 мкЕд/мл), через 20 минут  $26,7 \pm 17,3$  мкЕд/мл (7,1 - 99,5 мкЕд/мл).

В таблице 16 представлен характер выполненных хирургических вмешательств на органах мишенях у основной группы пациентов.

**Таблица 16. Операции, выполненные на органах мишенях у пациентов с синдром МЭН-1**

Тип операции	Количество пациентов <sup>7</sup>
Селективная паратиреоидэктомия	4 (10%)
Субтотальная резекция паращитовидных желез	6 (15%)
Паратиреоидэктомия	2 (5%)
Удаление аденомы гипофиза	2 (5%)
Адреналэктомия	2 (5%)
Всего	16 (40%)

Порядок хирургических вмешательств в основной группе пациентов был следующим: первым этапом вне зависимости от локализации удаляли клинически значимые опухоли гипофиза, поджелудочной железы или паращитовидных желез, а также опухоли с подозрением на высокий потенциал злокачественности по данным инструментальных методов исследования и результатам морфологической верификации пункционных биоптатов. Остальные образования соответствующих органов, не проявляющиеся клинически, малых размеров, а также с признаками доброкачественного течения - подвергали динамическому наблюдению.

#### **Обработка результатов**

Полученные данные обрабатывались статистическими методами использовались программы MS Office Excel 2016 и SPSS 13.0 для Windows. Статистическая достоверность результатов определялась с помощью t-критерия Стьюдента и по методике ANOVA при нормальном распределении признака, или подсчетом U-критерия Манна-Уитни или методом Краскела-Уоллиса при ненормальном распределении признака. Коэффициенты Спирмана и Пирсона использовались для корреляционного анализа.

---

<sup>7</sup> Остальные образования органов мишеней, не проявляющиеся клинически, малых размеров, а также без достоверных признаков малигнизации — подвергались динамическому наблюдению.

### Глава 3. Результаты собственных исследований

#### 3.1. Непосредственные результаты хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Осложнения в раннем послеоперационном периоде оценивали согласно классификации Clavien-Dindo. Характеристика осложнений, в контрольной и основной группах, представлена в таблицах 17 и 20 соответственно.

**Таблица 17. Характеристика осложнений в контрольной группе пациентов по Clavien-Dindo**

Тип осложнений	Проявление осложнений	Количество осложнений
I	—	0
II	деструктивный панкреатит; свищ поджелудочной железы; тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА); острый инфаркт миокарда	11 (10%)
IIIa	деструктивный панкреатит со скоплением жидкости в сальниковой сумке; свищи поджелудочной железы; панкреонекроз; абсцесс брюшной полости; кровотечение из язвы желудка	20 (18%)
IIIb	деструктивный панкреатит; свищ поджелудочной железы; флегмона забрюшинной клетчатки; наружный желчный свищ; панкреонекроз; перитонит	7 (6%)
IV	—	0
V	несостоятельность швов панкреатоюноанастомоза, панкреонекроз, желудочно-кишечное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии, септические осложнения, полиорганная недостаточность	3 (3%)
Итого		41 (36%)

Как видно из таблицы 17, осложнения II типа по Clavien-Dindo в контрольной группе пациентов зарегистрированы у 11 (10%) больных. Среди них: послеоперационный деструктивный панкреатит развился у 5 пациентов (в одном случае после дистальной резекции ПЖ; у одного пациента после панкреатодуоденальной резекции с наложением панкреатоюноанастомоза; у трех пациентов после энуклеации опухоли ПЖ).

Деструктивный панкреатит с развитием наружного панкреатического свища типа А по классификации International study group of pancreatic fistula (ISGPF) 2005 г. отмечен у 7 пациентов: у 4 из которых после энуклеации опухоли головки/тела ПЖ; у 2 после дистальной резекции ПЖ и у одного больного после ПДР, у которого также была отмечена несостоятельность панкреатоюноанастомоза. Тромбоэмболия дистальных ветвей легочной артерии зарегистрирована у одного пациента, перенесшего дистальную субтотальную резекцию ПЖ по поводу инсулиномы.

Осложнения IIIa типа зафиксированы у 20 (18%), среди которых: у 10 пациентов деструктивный панкреатит с парапанкреатическим скоплением жидкости, после полостных операций (дистальная резекция ПЖ и энуклеация), что сопровождалось субфебрильной лихорадкой, и потребовало пункционного дренирования под контролем УЗИ и рентгеноскопии.

У 3 пациентов развился абсцесс брюшной полости, после открытых хирургических вмешательств: дистальная резекция ПЖ - 1, энуклеация опухоли тела ПЖ - 2 (у одного из больных сопровождался кровотечением из язвы желудка).

В одном случае, после энуклеации опухоли головки ПЖ, послеоперационный период осложнился деструктивным панкреатитом с формированием абсцесса брюшной полости и наружного панкреатического свища типа В (ISGPF 2005).

У 3 больных отмечен деструктивный панкреатит с формированием абсцессов брюшной полости (после энуклеации инсулиномы и дистальной резекции ПЖ) и у одного пациента псевдокиста с абсцедированием (после энуклеации инсулиномы хвоста ПЖ).

В одном наблюдении, после дистальной резекции ПЖ, отмечена ишемия селезенки с формированием абсцесса в проекции последней, что потребовало дренирования под УЗ контролем.

У одного больного после энуклеации опухоли головки ПЖ развился панкреонекроз, в связи с чем возникла необходимость в дренировании сальниковой сумки.

Тип осложнений IIIb отмечен у 7 (6%) пациентов: в 4 наблюдениях, после энуклеации опухоли головки поджелудочной железы, что привело к формированию деструктивного панкреатита, с образованием абсцесса и флегмоны брюшной полости и забрюшинной клетчатки, что потребовало релапаротомии, санации и дренирования.

У двух других пациентов также развился деструктивный панкреатит: в первом случае, после дистальной резекции ПЖ, который привел к дефекту задней стенки желудка, что потребовало релапаротомии и ушивания перфорации желудка; во втором, после дистальной резекции ПЖ по поводу инсулиномы, панкреатит трансформировался в панкреонекроз с перфорацией стенки двенадцатиперстной кишки с развитием фибринозного перитонита, что также потребовало релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости.

В одном наблюдении, после энуклеации инсулином головки ПЖ, развился ферментативный перитонит, в связи с чем выполнена релапаротомия санация и дренирование брюшной полости.

Осложнения V типа отмечены у 3 (3%) пациентов: в первом случае после выполнения субтотальной резекции головки ПЖ по поводу инсулиномы, с наложением панкреатико-панкреатоюноанастомоза на выключенной по Ру петле тонкой кишки. В послеоперационном периоде развилась тромбоэмболия легочной артерии, деструктивный послеоперационный панкреатит, нижнедолевая пневмония справа, что привело к полиорганной недостаточности и смерти больной.

У второго пациента летальный исход отмечен после панкреатодуоденальной резекции в связи с инсулиномами головки ПЖ. Послеоперационный период осложнился тромбоэмболией легочной артерии, желудочно-кишечным кровотечением, несостоятельностью панкреатоеюноанастомоза, острой сердечной недостаточностью.

У третьего больного после гастропанкреатодуоденальной резекции с наложением панкреатогастро-, гастроеюно- и гепатикоеюноанастомозов по поводу инсулиномы головки ПЖ, на первые сутки развился деструктивный панкреатит и на 8-е сутки несостоятельность панкреатогатроанастомоза что привело к сепсису, полиорганной недостаточности и смерти больного.

Резюмируя полученные результаты, следует отметить что энуклеация опухоли - наиболее частый вид операции в группе пациентов со спорадическими НЭО ПЖ - 57 (50%) вмешательств. На 57 хирургических вмешательств получено 24 (42%) осложнений, которые были представлены деструктивным панкреатитом. На фоне которого у 5 больных сформировался абсцесс брюшной полости. Стоит отметить, что у 7 (12%) пациентов осложнения купированы на фоне консервативной терапии. У 10 (17%) больных осложнения устранены с помощью мини-инвазивных вмешательств под местной анестезией под контролем УЗИ/рентгеноскопии. И лишь 6 (11%) пациентам для ликвидации осложнений потребовалось выполнение лапаротомии под наркозом. Частота послеоперационных свищей после энуклеации опухоли составила 9% (5 пациентов) из которых тип А - 7% (4 пациентов), тип В - 2% (1 пациент), которые устранены с помощью консервативных методов лечения.

Второе по частоте вмешательство в контрольной группе пациентов - дистальная резекция ПЖ. Из 46 оперированных больных осложнения развились у 11 (24%) и представлены деструктивным панкреатитом - у 9 больных, абсцессом брюшной полости у 1 и ТЭЛА - также у 1 пациента. В связи с деструктивным панкреатитом и дефектом задней стенки желудка 1 (3%) пациенту выполнена лапаротомия под наркозом для ликвидации осложнения. У остальных 9 (20%) пациентов с деструктивным панкреатитом и абсцессом брюшной полости осложнения устранены с помощью мини-инвазивных вмешательств под контролем УЗИ/рентгеноскопии не требующих общей анестезии. Больному с ТЭЛА проведена медикаментозная терапия с положительным эффектом.

Среди зарегистрированных осложнений, после выполнения дистальной резекции

ПЖ, панкреатические фистулы составили 4% (2 пациента). Все свищи относились к типу А и также ликвидированы на фоне консервативной терапии.

Третье место по частоте вмешательств занимает Микроволновая абляция НЭО ПЖ - 5% (6 пациентов), осложнения после данного метода воздействия не наблюдались.

Энуклеация в сочетании с дистальной резекцией выполнена одному (1%) пациенту основной группы. Ранний послеоперационный период - без осложнений.

Панкреатодуоденальная резекция и резекция головки поджелудочной железы с наложением панкреатоеюноанастомоза выполнены по строгим показаниям 4 (4%) и 1 (1%) пациентам соответственно, при невозможности проведения альтернативных видов лечения. Резекция головки ПЖ с наложением панкреатоеюноанастомоза и 2 ПДР закончились летальным исходом. В связи с высокой травматичностью операции у пациентов развился деструктивный панкреатит, несостоятельность панкреатоеюноанастомозов с развитием септических осложнений, тромбоэмболии легочной артерии и сердечно-сосудистой недостаточности. Две остальные панкреатодуоденальные резекции протекали относительно благоприятно: одна операция сопровождалась деструктивным панкреатитом с формированием панкреатического свища типа А, который был успешно купирован на фоне консервативной терапии, другая (по поводу гастриномы головки ПЖ) – без осложнений.

Таблица 18 демонстрирует сравнительный анализ непосредственных результатов в контрольной группе пациентов в зависимости от возраста и объема оперативных вмешательств.

**Таблица 18. Характеристика осложнений раннего послеоперационного периода в контрольной группе пациентов в зависимости от возраста и объема операции**

Операция	Кол-во операций	Кол-во пациентов	Возраст	Общее количество осложнений (Clavien-Dindo)	Частота осложнений по Clavien-Dindo в зависимости от типа
Энуклеация	20	20	16-39	35%	II – 2 (10%); IIIa – 1 (5%); IIIb – 4 (20%)
	29	29	40-59	48%	II – 4 (13%); IIIa – 8 (28%); IIIb – 2 (7%)
	8	8	60 и >	25%	IIIa – 2 (25%)
Дистальная резекция	15	15	16-39	33%	II – 1 (6%); IIIa – 4 (26%)
	17	17	40-59	29%	II – 1 (6%); IIIa – 3 (17%); IIIb – 1 (6%)
	14	14	60 и >	28%	II – 1 (7%); IIIa – 3 (21%)
ПДР	1	1	16-39	100%	V – 1 (100%)
	2	2	40-59	100%	II – 1 (50%); V – 1 (50%)
	1	1	60 и >	0%	—
Энуклеация+дистальная резекция			16-39		
	1	1	40-59	0%	—
			60 и >		
Резекция головки ПЖ с наложением панкреатоеюноанастомоза			16-39		
			40-59		
	1	1	60 и >	100%	V – 1 (100%)
МВА	1	1	16-39	0%	—
	1	1	40-59	0%	—
	4	4	60 и >	0%	—

Как видно из таблицы 18, на основании представленного количества хирургических вмешательств в различном возрастном диапазоне, можно заключить, что пожилой и старческий возраст пациентов не приводил к увеличению послеоперационных осложнений в группе больных, которым выполнены энуклеация и дистальная резекция, а также МВА НЭО поджелудочной железы ( $P < 0,05$ ). Напротив, частота панкреатических свищей в возрастном интервале 40-59 лет составила 15%, а в старшей возрастной группе – 6,7%. Результаты остальных операций (ПДР, энуклеация в сочетании с дистальной резекцией), в зависимости от возраста, оценить не удалось в связи с нерепрезентативностью выборки.

Свищи поджелудочной железы, среди пациентов, перенесших энуклеацию опухоли, дистальную резекцию поджелудочной железы и ПДР, распределялись, в зависимости от возраста, следующим образом: у 7 (87,5%) из 8 пациентов фистулы приходились на возрастную интервал 40-59 лет и лишь в 1 (12,5%) наблюдении свищ зарегистрирован в возрастном диапазоне 60 и более лет.

В таблице 19 представлены данные о повреждении протоковых структур (общий желчный проток, ГПП) при энуклеации опухоли в контрольной группе пациентов, в зависимости от расстояния до главного панкреатического протока.

**Таблица 19. Частота послеоперационных осложнений в контрольной группе больных после энуклеации опухоли, в зависимости от расстояния до главного панкреатического протока**

Расстояние (мм) до ГПП/общего желчного протока	Количество операций	Средний размер опухолей (мм)	Тип осложнений по Clavien-Dindo	Количество свищей
1-2	28	15±3,6	II – 8 (29%)	Панкреатических - 2 (7%) Общего желчного протока – 1 (4%)
			IIIa – 7 (25%)	
3 и более	27	16±5,8	II – 5 (19%)	Панкреатических - 3 (11%)
			IIIa – 4 (15%)	
			IIIb – 4 (15%)	

Согласно данным таблицы 19, в нашем исследовании, частота послеоперационных осложнений при энуклеации опухоли, в зависимости от расстояния до протоковых структур, была практически одинаковой и составила 54% при расстоянии до ГПП 1-2 мм и 49% при расстоянии от опухоли до ГПП 3 мм и более. Однако частота послеоперационных фистул была одинаковой, вне зависимости от расстояния между опухолью и протоковыми структурами. Так, у пациентов при расстоянии от опухоли до протоковых структур 1-2 мм частота свищей составила 11%; у больных с расстоянием от опухоли до протоковых структур 3 мм и более, частота фистул также равна 11%. По-нашему мнению, для минимизации повреждения протоковых структур, необходима точная топическая диагностика опухоли относительно протоковых и сосудистых структур, а также прецизионное выделение образования, при тесном прилегании к ГПП. Для этих целей необходимо ограниченное и более аккуратное использование оборудования, создающего коагуляционный/коаптационный эффект, и в последующем термическое повреждение протоковых структур.

**Таблица 20. Характеристика осложнений в основной группе пациентов по Clavien-Dindo**

Тип осложнений	Проявление осложнений	Количество осложнений
I	—	0
II	—	0
IIIa	Деструктивный панкреатит; абсцесс брюшной полости	6 (13%)
IIIb	Несостоятельность швов гепатикоеюноанастомоза; кровотечение	2 (4%)
IV	—	0
V	Перитонит, абсцесс брюшной полости, перитонеальный сепсис, полиорганная недостаточность	4 (10%)
Итого		12 (27%)

В раннем послеоперационном периоде, осложнения в основной группе пациентов возникли в 12 (27%) случаях на 44 хирургических вмешательствах.

Наиболее частыми осложнениями, требующие повторного хирургического вмешательства, были парапанкреатический абсцесс и деструктивный панкреатит с признаками абсцедирования по данным МРТ/МСКТ, что потребовало пункционного дренирования под УЗ-контролем в 6 наблюдениях (13%). Данный тип осложнений в основном встречался после дистальной резекции поджелудочной железы — у 2 больных и дистальной субтотальной резекции ПЖ у одного пациента; в одном случае — после лапароскопической энуклеации опухоли из хвоста поджелудочной железы; также, у одного больного после энуклеации опухоли головки поджелудочной железы; и у одного пациента данные осложнения развились после комбинированной операции (энуклеация опухоли из головки ПЖ в сочетании с дистальной резекцией ПЖ) по поводу инсулиномы головки и хвоста поджелудочной железы.

Двум пациентам в раннем послеоперационном периоде выполнены полостные хирургические вмешательства, требующие общей анестезии. В первом случае по поводу кровотечения из области несостоятельности гепатикоеюноанастомоза, у пациента после панкреатэктомии в связи со множественными высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями головки, тела и хвоста поджелудочной железы. Во втором наблюдении повторное хирургическое вмешательство выполнено в связи с желудочно-кишечным кровотечением из острых язв желудка и тонкой кишки, развившееся также после панкреатэктомии (множественные высокодифференцированные НЭО ПЖ: гастринома головки  $T_2N_1M_0G2$  ШВ ст. (ENETS); инсулинома хвоста  $T_1N_0M_0G2$ , множественные (8) нефункционирующие глюкагон-продуцирующие микроаденомы тела-хвоста  $T_1N_0M_0G1$ ).

Среди основной группы пациентов, в раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано 4 (10%) летальных исхода. У двух пациентов после энуклеации инсулиномы головки и хвоста (в первом и втором наблюдениях соответственно) поджелудочной железы, холецистэктомии - развился панкреонекроз, абсцесс сальниковой сумки, панкреатогенный перитонит, что привело к полиорганной недостаточности и смерти больного. У двух других

пациентов после комбинированной энуклеации функционально активных инсулином из головки и тела поджелудочной железы, сочетающихся с дистальной субтотальной резекцией ПЖ по поводу инсулиномы, (в одном случае в раннем послеоперационном периоде развился панкреонекроз, абсцесс сальниковой сумки, артериальное кровотечение из брыжеечных сосудов, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, на этом фоне наступила смерть больного; в другом сформировались псевдокисты ПЖ, был наложен эндоскопически цистогастроанастомоз, затем развился деструктивный панкреатит с «переходом» в панкреонекроз с абсцедированием, несмотря на пункционное дренирование абсцесса, клиническая картина трансформировалась в сепсис с развитием полиорганной недостаточности, в связи с этим наступила смерть пациента.

Подводя итог послеоперационным осложнениям в основной группе, необходимо упомянуть об их разрешении. Самым частым хирургическим вмешательством является энуклеация опухоли - 21 (48%) пациента. На 21 операции получено 2 (9%) осложнения, которые были представлены деструктивным панкреатитом с формированием абсцесса брюшной полости. Осложнения устранены с помощью пункционных методов дренирования абсцесса и сальниковой сумки под УЗ-контролем, не требующие общей анестезии. У этих пациентов, на 21 хирургическом вмешательстве зарегистрировано 2 (9%) летальных исхода в связи с развитием панкреонекроза с последующим развитием перитонита и полиорганной недостаточности.

Вторым по частоте вмешательством, в группе пациентов с МЭН-1, является дистальная резекция ПЖ - 17 (37%). На 17 операций получено 3 (17%) осложнения: на фоне деструктивного панкреатита отмечено скопление жидкости в сальниковой сумке, сопровождающееся субфебрильной лихорадкой. Все осложнения разрешены с помощью мини-инвазивных хирургических вмешательств под местной анестезией, выполнено пункционное дренирование жидкостных скоплений под контролем УЗИ. У остальных 14 из 17 пациентов отмечались явления послеоперационного панкреатита, которые устранены проведением медикаментозной противопанкреатической терапии. Летальных

исходов не было.

Третьим по частоте вмешательством, в основной группе пациентов, является комбинированная энуклеация опухоли головки ПЖ с дистальной резекцией ПЖ по поводу мультифокального поражения железы, которое выполнено 3 (7%) пациентам. Однако у всех больных в раннем послеоперационном периоде отмечен деструктивный панкреатит с абсцедированием. В двух наблюдениях, несмотря на повторные лапаротомии, санацию и дренирование брюшной полости зарегистрированы летальные исходы от панкреонекроза и аррозийного кровотечения из верхних брыжеечных сосудов. Одному пациенту успешно выполнено пункционное дренирование жидкостного скопления в сальниковой сумке и флегмоны забрюшинной клетчатки под контролем УЗИ, с последующим выздоровлением.

Панкреатэктомия выполнена 2 (4%) пациентам. Первому пациенту выполнено две релапаротомии в раннем послеоперационном периоде: в связи несостоятельностью гепатикоюноанастомоза - наложение наружной гепатикостомы. Второй раз также выполнена лапаротомия под наркозом по поводу дуоденального язвенного кровотечения, после неоднократных попыток эндоскопического гемостаза. Второму пациенту выполнена повторная лапаротомия, резекция тонкой кишки, регастроэнтеростомия по поводу множественных перфораций стенки тонкой кишки в связи с ишемией. После данных вмешательств у обоих пациентов наступило выздоровление.

Панкреатодуоденальная резекция и микроволновая абляция выполнены 1 (2%) и 1 (2%) пациентам соответственно. Ранний послеоперационный период, после данных вмешательств, протекал без осложнений.

Таблица 21 демонстрирует сравнительный анализ непосредственных результатов в группе пациентов с синдромом МЭН-1, в зависимости от возраста и объема оперативных вмешательств.

**Таблица 21. Характеристика осложнений раннего послеоперационного периода в основной группе пациентов в зависимости от возраста и объема операции**

Операция	Кол-во операций	Кол-во пациентов	Возраст	Общее количество осложнений (Clavien-Dindo)	Частота осложнений по Clavien-Dindo в зависимости от типа
Энуклеация	7	7	15-39	14%	IIIa – 14%
	10	9	40-59	44%	IIIa – 44%
	4	4	60 и >	50%	V – 50%
Дистальная резекция	7	7	15-39	14%	IIIa – 14%
	8	8	40-59	37,5%	IIIa – 37,5%
	1	1	60 и >	0%	0%
ПДР			15-39	–	–
	1	1	40-59	0%	0%
			60 и >	–	–
Энуклеация+дистальная резекция	3	3	15-39	100%	IIIa – 33,3%; V – 66,7%
			40-59	–	–
			60 и >	–	–
Панкреатэктомия	2	2	15-39	100%	IIIb – 100%
			40-59	–	–
			60 и >	–	–
МВА			15-39	–	–
	1	1	40-59	0%	0%
			60 и >	–	–

Как видно из таблицы 21, в группе пациентов с МЭН-1, частота послеоперационных осложнений отличается от контрольной группы. Так после энуклеации НЭО и дистальной резекции ПЖ наибольший процент осложнений, а также более высокий тип осложнений по Clavien-Dindo, отмечен в старших возрастных группах 40-59 лет и 60 и более лет, что по-видимому, обусловлено множественным характером поражения поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1, а соответственно, большей операционной травмой в сочетании со

сниженными компенсаторными возможностями организма в более старших возрастных группах.

В таблицах 22 и 23 представлены данные о повреждении протоковых структур (общий желчный проток, ГПП) при энуклеации опухоли в зависимости от расстояния до главного панкреатического протока, а также основные послеоперационные осложнения в зависимости от объема операции у пациентов с МЭН-1.

**Таблица 22. Частота послеоперационных осложнений в основной группе больных после энуклеации опухоли, в зависимости от расстояния до главного панкреатического протока**

Расстояние (мм) до ГПП/общего желчного протока	Количество операций	Средний размер опухолей (мм)	Тип осложнений по Clavien-Dindo	Количество панкреатических свищей/общего желчного протока
1-2	9	14±3	IIIa – 1 (11%)	0
			V – 2 (22%)	
3 и более	10	16±8	II – 1 (10%)	0
			IIIa – 1 (10%)	

Согласно данным таблицы 22, частота послеоперационных осложнений после энуклеации опухоли, в зависимости от расстояния до протоковых структур, несколько отличалась от данных контрольной группы и составила 33% при расстоянии до ГПП 1-2 мм и 20% при расстоянии опухоли до ГПП 3 мм и более. Послеоперационные фистулы у основной группы пациентов не отмечены. На наш взгляд, несмотря на более высокий процент и тяжесть осложнений, безопасную энуклеацию опухоли можно выполнять при расстоянии 1 мм и более до ГПП. Для этого необходимо соответствующее оснащение (биполярная коагуляция для минимизации термической травмы протоковых структур, аппликация биологического клея на место энуклеации) и прецизионное выделение опухоли при точном топическом диагнозе относительно протоковых структур, и лишь при

нежелательном повреждении последних, необходимо рассматривать варианты более обширных резекционных вмешательств.

**Таблица 23. Характер послеоперационных осложнений в зависимости от объема операции у основной группы пациентов**

Осложнения		Операции							Всего
		Энуклеация опухоли головки ПЖ (N-14)	Энуклеация опухоли тела/хвоста ПЖ (N-8)	Дистальная резекция ПЖ (N-17)	ПДР (N-1)	Панкреатэктомия (N-2)	Энуклеация опухоли головки+дистальная резекция ПЖ (N-3)	МВА (N-1)	
Кровотечение	внутрибрюшное	—	—	—	—	—	1 (33,3%)	—	1
	желудочно-кишечное	—	—	—	—	2 (100%)	—	—	2
Деструктивный панкреатит	абсцесс (флегмона)	1 (7%)	1 (12,5%)	2 (12%)	—	—	1 (33,3%)	—	5
	перитонит	—	1 (12,5%)	2 (12%)	—	—	1 (33,3%)	—	3
<b>Всего осложнений</b>		1 (7%)	2 (25%)	4 (24%)	—	2 (100%)	3 (100%)	—	—

Учитывая количество выполненных вмешательств по отношению к количеству полученных осложнений - наименьший процент осложнений отмечен после энуклеации опухоли головки ПЖ и дистальной резекции ПЖ - 7% и 24% соответственно. Наибольший процент осложнений зарегистрирован после одновременного выполнения энуклеации опухоли головки ПЖ и дистальной резекции ПЖ - 100%, а также после панкреатэктомии - 100%. После ПДР и МВА осложнений не отмечено.

Следует также отметить, что точная топическая диагностика НЭО ПЖ на дооперационном этапе способствовала снижению частоты послеоперационных осложнений практически в 2 раза ( $P < 0,05$ ).

Наибольшие сложности возникают при хирургическом лечении сочетанных - гормонально активных и нефункционирующих НЭО, расположенных во всех отделах ПЖ и ассоциированных с синдромом МЭН-1. В этой ситуации хирургическая тактика может отличаться: от тотальной панкреатэктомии до органосберегающих вмешательств.

Ниже приводим демонстрацию одного из вариантов хирургического лечения пациента:

*Пациент И., 35 лет, поступил в клинику факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко в сентябре 2011 г. с жалобами на тремор рук, возникающий при длительном перерыве в питании (более 10 часов), преимущественно в утренние часы, выраженную слабость.*

*Анамнез заболевания: считает себя больным с 2009 года, когда впервые появились жалобы на слабость, тремор рук, при длительном перерыве в питании. При амбулаторно выполненной МСКТ брюшной полости (30.12.2010 г.): КТ-признаки гетерогенного объемного образования хвоста поджелудочной железы, размерами 4.5x4.6см. Минимальные цифры глюкозы крови, за истекший период времени, составляли 2.4 ммоль/л. Проба с голоданием не проводилась.*

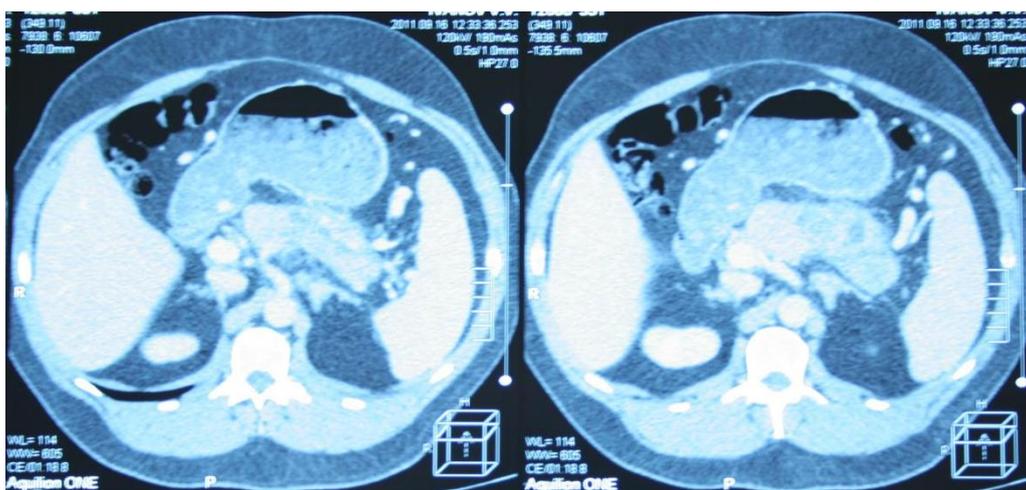
*При поступлении: состояние удовлетворительное, положение активное. Вес 96 кг, рост 178 см. Цвет кожи обычной окраски, сухая. Периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыханий 16 в минуту, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные. Пульс 80 ударов в 1 минуту, ритмичный, АД 140 и 90 мм.рт.ст. Живот увеличен за счет подкожно-жирового слоя, участвует в дыхании всеми отделами равномерно. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Свободной жидкости в брюшной полости нет, печень не увеличена. Селезенка не пальпируется, не увеличена. Стул регулярный, оформленный. Пальцевое исследование прямой кишки: тонус сфинктера сохранен, ампула прямой кишки свободна, безболезненна, патологических образований на высоте пальца нет.*

*Больному проведена проба с голоданием: на 4-м часу отмечено снижение уровня глюкозы крови до 1,19 ммоль/л. при этом отмечена дезориентация.*

*Потеря сознания. После введения 60 мл 40% раствора глюкозы внутривенно, состояние пациента нормализовалось. Проба положительная.*

*Показатели общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи и коагулограммы — без отклонений от нормы.*

*МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: КТ-картина множественных образований поджелудочной железы (поджелудочная железа обычно расположена, увеличена в размерах, с неровными контурами. Структура выражено неоднородная. Нормальная структура железы сохранена только в нижней части головки и крючковидном отростке. В паренхиме железы определяются множественные образования: в средней части головки по правому контуру размером 8 мм, активно накапливает контрастный препарат всем объемом, в области перешейка по передней поверхности размером 26 мм и по задней поверхности размером 25 мм, накапливает контрастный препарат всем объемом. В области хвоста размером 54 мм, неоднородной структуры, с участком пониженной плотности и кальцинатами в центре, активно накапливает контрастный препарат по периферии, и размером 33 мм в терминальной части хвоста. Окружающая жировая клетчатка не изменена). Мочекаменная болезнь, конкременты почек. Кисты почек. Кисты печени.*



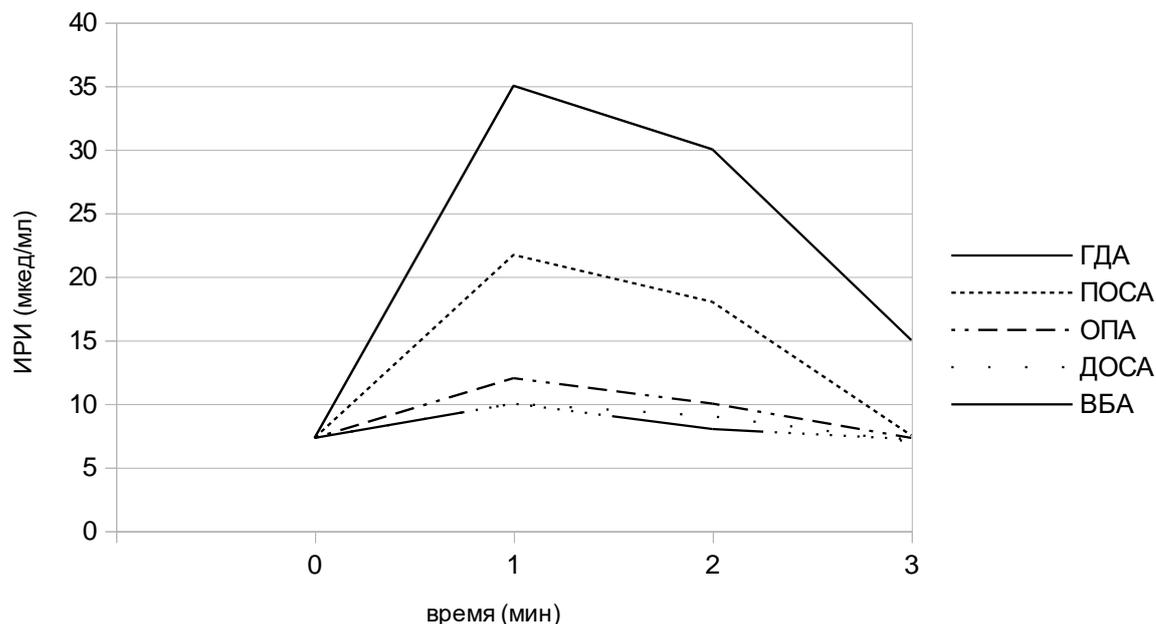
*Рисунок 1: МСКТ брюшной полости с в/в контрастированием. МСКТ-картина множественных образований головки и хвоста ПЖ. (артериальная фаза).*

*Радионуклидное исследование околощитовидных желез (заключение): достоверных признаков новообразования (аденомы) околощитовидных желез не выявлено.*

*МРТ головного мозга: признаки микроаденомы гипофиза.*

*ЭндоУЗИ: множественные (3 в головке, 1 в теле, 1 в хвосте) эндокринные опухоли поджелудочной железы, размером от 3 до 30 мм.*

*Выполнена верхняя мезентерикография. Целиакография. Гастродуоденальная ангиография. Селезеночная ангиография. ангиостимулированный забор крови на инсулин из правой печеночной вены. При АСЗК отмечается подъем уровня ИРИ в 4,8 раза (7,26 - 35,0 мкед/мл) и С-пептида в 1,4 раза при введении стимулятора в гастродуоденальную артерию, и подъем уровня ИРИ в 2,9 раз при введении стимулятора в проксимальный отдел селезеночной артерии, что соответствует локализации инсулиномы в головке или правой половине тела поджелудочной железы.*



*Рисунок 4. Артериостимулированный забор крови с исследованием уровня ИРИ, после стимуляции кальцием соответствующих отделов ПЖ (ГДА — гастродуоденальная артерия; ПОСА — проксимальный отдел селезеночной артерии; ДОСА — дистальный отдел селезеночной артерии; ОПА — общая печеночная артерия; ВБА — верхняя брыжеечная артерия)*

*Учитывая размеры нефункционирующих опухолей тела/хвоста ПЖ >3см, а также функционально-активную опухоль головки ПЖ, в связи с возможным высоким потенциалом злокачественности и выраженной клинической симптоматикой 10.10.2011 г. пациенту выполнена лапаротомия. При ИОУЗИ: начиная от перешейка до хвоста поджелудочной железы определяется 4 опухоли, 3 из которых диаметром до 3-4 см, одна из них с распадом в центре; четвертое образование диаметром до 8 мм. Селезеночная артерия проходит через ткань опухоли, верхняя брыжеечная оттеснена опухолевым конгломератом и непосредственно прилежит к нему. В головке поджелудочной железы определяются 3 новообразования: 2 расположены поверхностно диаметром до 6 мм, 1 в толще ткани диаметром 3 мм. Печень и надпочечники без очаговых изменений). Выполнена – субтотальная дистальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, энуклеация нейроэндокринных опухолей головки поджелудочной железы (интраоперационно: после широкого вскрытия сальниковой сумки, мобилизации тела и хвоста, а также частичной мобилизации головки поджелудочной железы произведена ревизия поджелудочной железы. Пальпаторно определяется опухолевый конгломерат начиная от перешейка до хвоста поджелудочной железы размерами 10х6х6 см, в области головки и крючковидного отростка поджелудочной железы определяются поверхностно расположенные опухоли до 6-8 мм в диаметре.*

*Иммуногистохимическое исследование № 239/251 от 24.10.2011 г.: множественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: инсулинома (1) головки ПЖ Ki67-1%; нефункционирующие (5) опухоли тела ПЖ, Ki67-0,5%, 3%, 3%, 3,5%, 4,5%.*

*В раннем послеоперационном периоде, в связи с обширной травматизацией ткани поджелудочной железы, что обусловлено характером операции, у пациента развилась лабораторно-инструментальная картина деструктивного панкреатита, панкреонекроза с абсцедированием. Проводилась антибактериальная, антисекреторная, противопанкреатическая, инфузионная терапия, энтеральное зондовое питание. Однако, на 15 сутки после операции*

*развилась клиническая картина внутрибрюшного кровотечения. Пациенту выполнена релапаротомия, интраоперационно: выявлен дефект стенки верхней брыжеечной артерии размером 4x3 мм, учитывая инфильтрацию тканей – ушивание невозможно. Выполнена остановка аррозионного кровотечения тампонированием, дренирование брюшной полости. Через 3 дня возник рецидив кровотечения, на фоне чего наступила смерть пациента от сердечно-сосудистой недостаточности и развившегося диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, не смотря на попытки хирургического и медикаментозного гемостаза.*

Нужно отметить, что при данном типе операций крайне велик риск развития послеоперационного панкреатита и его последствий. Возможным вариантом лечения в данной ситуации может являться панкреатэктомия, при которой исключается риск развития панкреатита, однако данное вмешательство является более травматичным и отдаленные результаты лечения прогностически хуже по сравнению с органосберегающими методиками [198,199,200].

Не зарегистрировано ранних послеоперационных осложнений после выполнения операций на органах мишенях у основной группы пациентов.

Средний послеоперационный койко-день в основной и контрольной группах составил 29 (медиана 21,5) и 30 (медиана 21) дней соответственно.

### **3.2. Отдаленные результаты наблюдения пациентов после хирургического лечения по поводу спорадических нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы**

У контрольной группы пациентов в отдаленном периоде отслеживали выживаемость, возникновение прогрессии, рецидива заболевания, развитие сахарного диабета и других осложнений со стороны операции.

Среди 114 больных контрольной группы, в отдаленном периоде удалось проанализировать состояние 95 (84%) пациентов, которые приняты за 100% в плане оценки отдаленных результатов.

В таблицах 24 и 25 представлены данные пациентов в зависимости от размера и морфологического строения опухоли соответственно.

**Таблица 24. Характеристика наблюдаемых в отдаленном периоде пациентов в зависимости от размера и количества НЭО ПЖ**

	Размер опухоли до 2 см	Размер опухоли 2 см и более	Незидиобластоз	Множественные опухоли (2 и более)
Количество пациентов	74	21	1	10

Распределение единичных опухолей в зависимости от размера было следующим: 67 опухолей находились в пределах до 2 см включительно; 18 опухолей были более 2 см в диаметре. Количество множественных НЭО ПЖ составило 23. Среди множественных опухолей у 7 из 10 пациентов в поджелудочной железе обнаружено по 2 НЭО, у остальных трех больных – по 3 опухоли. Размер множественных опухолей составил от 5 до 20 мм.

**Таблица 25. Количество пациентов, наблюдаемых в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от степени дифференцировки и размера НЭО ПЖ**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Количество пациентов	66	24	1
Количество опухолей <sup>8</sup>	75	27	1
Средний размер опухоли (мм)	15,5±6	15,5±4	–

У двух пациентов со множественными опухолями поджелудочной железы, выявлена разная степень дифференцировки опухолей (grade 1; 2). Минимальный размер опухоли со степенью дифференцировки grade 1 составил 4 мм, максимальный – 30 мм, индекс Ki-67, в среднем, равен 1,5±0,5. Среди НЭО со степенью дифференцировки grade 2, минимальный и максимальный размер образований составил 10 мм и 20 мм соответственно, а среднее значение индекса Ki-67 составило 5±1,7. У одной больной зарегистрирована НЭО со степенью дифференцировки grade 3, размер опухоли равен 15 мм, Ki-67 – 21%.

<sup>8</sup> Без учета микроаденом

Данные общей и безрецидивной выживаемости пациентов со спорадическими нейроэндокринными опухолями ПЖ отражены в таблице 26.

**Таблица 26. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов в отдаленном послеоперационном периоде**

—	Выживаемость (%)		
	1-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	99	98	95
Безрецидивная	99	98	94

**Таблица 27. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов со спорадическими НЭО в зависимости от возраста (%)**

	1 год	3 года	5 лет
До 39	100	100	97
40-49	100	100	100
50-59	100	100	100
60 и более	100	100	96

Согласно данным таблицы 27, возраст пациентов не влиял на развитие прогрессии и рецидива заболевания в отдаленном периоде ( $P < 0,05$ ). Так, прогрессия заболевания отмечена у одной пациентки 22 лет которой выполнена дистальная резекция ПЖ по поводу НЭО хвоста поджелудочной железы, размером 15 мм и степенью дифференцировки (grade 3). Рецидив заболевания зафиксирован также у одной больной 73 лет после энуклеации инсулином головки (grade 2) и тела (grade 1) ПЖ, размерами 15 и 10 мм соответственно.

**Таблица 28. Общая выживаемость в зависимости от размера опухоли (%)**

Размер опухоли	1 год	3 года	5 лет
До 2 см	100	99	96
2 см и более	95	95	90

Как видно из таблицы 28, показатель общей выживаемости коррелирует с размером опухоли, и у больных с размером опухоли менее 2 см, прогноз более благоприятный.

В таблице 29 приводим данные развития прогрессии, рецидива заболевания, а также летальных исходов в течение 5 лет после операции, в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

**Таблица 29. Показатели прогрессии, рецидива заболевания и летальности пациентов в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от степени дифференцировки опухоли**

Степень дифференцировки опухоли	Количество пациентов	Количество рецидивов	Прогрессия	Летальность
Grade 1	66 (73%)	–	–	–
Grade 2	24 (26%)	1 (4%)	–	–
Grade 3	1 (1%)	–	1 (100%)	1 (100%)

Полученные результаты показывают максимальную безрецидивную выживаемость, а также отсутствие прогрессии у пациентов с высокой степенью дифференцировки опухоли. Однако, у пациентов с умеренной степенью дифференцировки НЭО, также отмечаются удовлетворительные результаты выживаемости без прогрессии и рецидива со стороны опухоли. Рецидив возник после энуклеации двух инсулином grade 1 (Ki-67=2%) и grade 2 (Ki-67=5%), головки и тела ПЖ размеами 1,0 и 1,5 см соответственно. Прогрессия отмечена после дистальной резекции ПЖ по поводу инсулиномы grade 3 (Ki-67=21%) размером 1,5 см. Прогрессия характеризовалась появлением метастазов в печени и позвоночном столбе.

В отдаленном периоде летальность зарегистрирована у 5 пациентов. Четверо из которых умерли от не связанных с основным заболеванием причин (один больной в течение первого года после операции, остальные в течение 5 лет после операции).

Одна пациентка умерла через 3,5 года после операции от рецидива заболевания. По данному поводу, ниже приводим описание клинического наблюдения.

*Пациентка Л., 22 лет поступила в клинику Факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко в декабре 2007 г. с жалобами на приступы потери сознания,*

*сопровождаящиеся судорогами до 1-4 раз в сутки, головокружение, помутнение зрения, повышенная потливость, чувство тошноты, купирующиеся в/в введением глюкозы или употреблением высокоуглеводистой пищи.*

*История заболевания: считает себя больной с апреля 2007 года, когда стала отмечать головокружение, слабость. В июне 2007 года впервые отметила потерю сознания с судорогами. В стационаре по месту жительства, проводилась проба с голоданием: на 15 часу развилась гипогликемия до 1,8 ммоль/л (С-пептид и ИРИ не исследовались). На МСКТ органов брюшной полости от августа 2007 года: множественные очаговые образования печени от 8-9 мм до 23-25 мм, нельзя исключить образование поджелудочной железы в проекции головки, размерами 1,0 x 1,0 см. Выполнена биопсия образования правой доли печени: данных за злокачественную опухоль не получено. С 31.10.2007 по 26.11.2007 пациентка находилась на обследовании в другом лечебном учреждении с диагнозом: объемное образование хвоста поджелудочной железы (инсулинома?). Множественные объемные образования печени (вторичного характера). Гипогликемический синдром. Также проведена проба с голоданием от 06.11.2007, исходно: глюкоза 0,7 ммоль/л (3.05-6.38), С-пептид 2.6 нг/мл (1.1-4.4), ИРИ 16.3 мЕд/мл (2.3-26.4). На 22 часу проба прекращена: глюкоза - 1.8 ммоль/л (3.05-6.38), С-пептид 2.4 нг/мл (1.1-4.4), ИРИ - 20.2 мЕд/мл (23-26.4). При УЗИ органов брюшной полости: Эхографические изменения множественных очаговых изменений правой доли печени, хронического панкреатита. ЭндоУЗИ гепатопанкреатобилиарной зоны: диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Регионарная лимфаденопатия. Образование ворот селезенки может соответствовать лимфоузлам. Нельзя полностью исключить инсулиному хвоста ПЖ.*

*При поступлении в клинику Факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко: общее состояние удовлетворительное.*

*Данные лабораторных исследований:*

*Общий анализ крови: Нв 115,3 г/л, эритроц. 4,078 млн/мл, лейкоц. 5,80 тыс/мл, нейтрофилы 65,1%, лимфоциты 22,8%, моноциты 9%, эозинофилы 2,7%, базофилы 0,3%, СОЭ 23 мм/ч, тромбоциты 265,4 тыс/мл.*

*Биохимический анализ крови: щел. фосфатаза 103 ед/л; Г-ГТ 48 ед/л; АСТ 35 ед/л; АЛТ 36 ед/л; холинэстераза 5338 ед/л; общ. белок 7,5 мг/дл, альбумин 3,9 мг/дл, креатинин 1,1 мг/дл, глюкоза 14 мг/дл, азот мочевины 3,5 ммоль/л, общ. билирубин 7,1 ммоль/л; Na 144 мэкв/л; К 3,8 мэкв/л.*

*В клинике у больной наблюдались многократные приступы гипогликемии, что требовало введение растворов глюкозы каждые 3-4 часа.*

*При МСКТ брюшной полости: в хвосте, вплотную к воротам селезенки, нечетко определяется гиподенсное образование в артериальную фазу, размерами 9-10 мм. Множественные образования печени (максимальный размер до 2,66x2,75 см).*



*Рисунок 5. МСКТ брюшной полости с в/в контрастированием. Стрелкой указано образование хвоста ПЖ (инсулинома).*

*Выполнена операция (10.12.2007) – дистальная резекция поджелудочной железы. Лимфаденэктомия. Биопсия метастазов печени. Спленэктомия. При ревизии: асцит нет, в обеих долях печени определяются множественные метастазы от 0,5 до 3 см в диаметре. Один из метастазов иссечен, при цитологическом исследовании – клетки нейроэндокринной опухоли. Желудок, двенадцатиперстная кишка, селезенка, тонкая и толстая кишка – без видимых*

патологических изменений. После дополнительного вскрытия сальниковой сумки и мобилизации головки поджелудочной железы, установлено, что в дистальном отделе хвоста поджелудочной железы опухолевое образование плотно-каменистой консистенции, прилежащее непосредственно к воротам селезенки. В головке и теле железы пальпаторно опухоль не обнаруживается. Отмечаются увеличенные лимфатические узлы по ходу печеночно-двенадцатиперстной связки, общей печеночной артерии, а также 0,5x0,8 ретродуоденальный узел. При ИОУЗИ: отмечается диффузная неоднородность ткани поджелудочной железы. В дистальном отделе поджелудочной железы определяется солидное образование 0,9x1,2см, прилежащее к ткани селезенки. В обеих долях печени множественные метастазы. Надпочечники не изменены. Парааортальные лимфоузлы не увеличены.

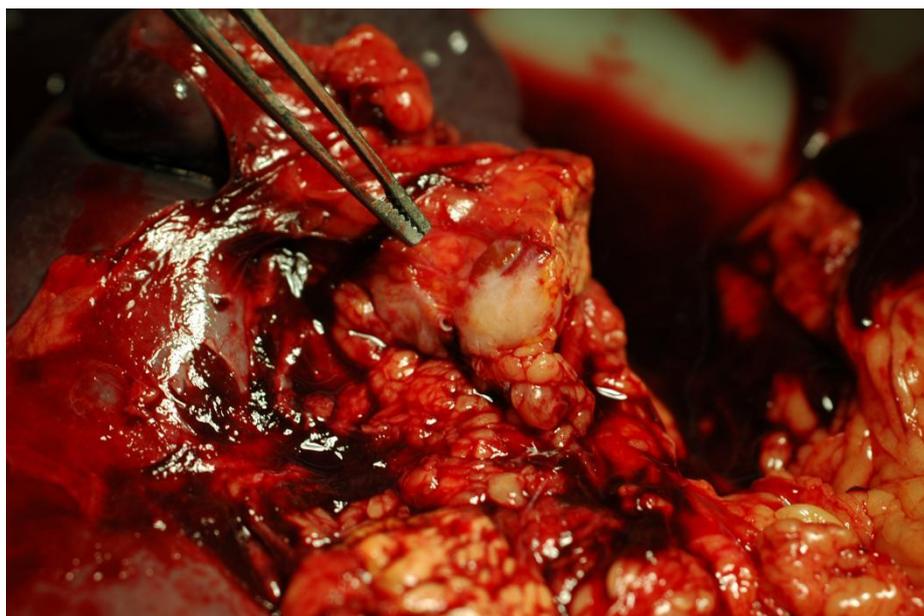


Рисунок 6. Интраоперационная фотография опухоли хвоста ПЖ (на разрезе).

Гистологическое исследование № 11299/26932-41: нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, с метастазами в регионарные лимфатические узлы и печень.

Иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли дают положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки - хромогранином А, синаптофизином и CD56, а также интенсивную реакцию с

инсулином. В лимфатических узлах при ИГХ исследовании с синаптофизинном, хромогранатином А и инсулином, кроме видимых светооптически, выявляются множественные микрометастазы, преимущественно расположенные под капсулой. Также отмечается выраженная положительная реакция клеток опухоли с маркерами экзокринной дифференцировки - цитокератином 19 и эпителиальным мембранным антигеном, а также с муцином 1 типа. Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki-67=18-21%. С другими исследованными гормонами (глюкагоном, соматостатином, гастрином, панкреатическим полипептидом, АКТГ, серотонином и кальцитонином) – реакция отрицательная.

Определение статуса рецепторов к соматостатину 2 и 5 типов: рецепторы к соматостатину 2 типа практически отсутствуют. Рецепторы к соматостатину 5 типа – умеренно выраженная экспрессия. Заключение: иммунофенотип опухоли соответствует злокачественной (высокой степени злокачественности) инсулин-продуцирующей экзо-эндокринной карциноме.

В связи с приступами гипогликемии в послеоперационном периоде, метастазами в печень и высокими показателями индекса Ki67, пациентки была назначена терапия октреотидом-депо 30 мг x 1 раз в 28 дней в комбинации с аранозой 1 г в 1 и 2 дни, а также кселода 2 г/м<sup>2</sup>/сут в 1 и 14 день, с перерывом в 1 неделю. При контрольном комплексном обследовании через 6 месяцев после операции, была отмечена положительная динамика в виде уменьшения метастазов в печени. При контрольном обследовании через 2 года после операции (на момент обследования проведено 9 курсов химиотерапии: араноза 1 г 1 и 2 дни, кселода 2 г/м<sup>2</sup>/сутки (1 г/м<sup>2</sup> x 2 раза в день) 1-14 дни и 5 инъекций октреотида-депо 30 мг) была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров метастатических очагов в печени и появления новых метастазов в печени. В последующие 2 месяца проведено 2 сеанса HI-FU деструкции метастазов печени - без клинического эффекта. Спустя три года после операции, при очередном контрольном обследовании, выявлено дальнейшее прогрессия заболевания, в виде появления метастазов в позвоночник, асцита. В связи с чем, на фоне прогрессирующего ухудшения состояния, наступила смерть (первые симптомы

*после операции возникли спустя 2 года – появление болей в верхних отделах живота, а также появление новых метастазов в печени и увеличенных лимфатических узлов гепатодуоденальной связки, чревного ствола).*

Сахарный диабет в отдаленном послеоперационном периоде развился у 2 (2%) больных. У первой пациентки, 60 лет, спустя три года после дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы и спленэктомии по поводу инсулиномы перешейка поджелудочной железы (grade 2) T2N0M0 Па стадии (ENETS 2006). При контрольном обследовании спустя 5 лет после операции, уровень гликемии в пределах 4,0-7,0 ммоль/л на фоне заместительной терапии инсулином.

У второго пациента, 51 года, сахарный диабет развился спустя 5 лет после дистальной резекции тела и хвоста поджелудочной железы, спленэктомии по поводу инсулиномы (grade 1) тела поджелудочной железы T2N0M0, Па стадии (ENETS 2006) и нефункционирующей (grade 3) опухоли хвоста поджелудочной железы с единичными метастазами в правую долю печени. Вторым этапом была выполнена химиоэмболизация артерии 6 сегмента печени. При контрольном обследовании через 10 лет после операции состояние пациента удовлетворительное, однако сохраняется инсулин-потребный сахарный диабет. На фоне заместительной терапии инсулином, уровень гликемии в пределах 5,0-7,5 ммоль/л.

Резюмируя отдаленные результаты лечения, можно заключить, что наиболее значимыми факторами, определяющими прогноз заболевания, являются размер опухоли, потенциал злокачественности и наличие метастазов. Так, по данным Abdullah S., Makbule T. 2018 г., при показателях индекса пролиферации Ki67 $\geq$ 6%, у пациентов крайне быстро образуются метастазы в печени, а отдаленные результаты выживаемости в 5 раз ниже по сравнению с НЭО grade 1 (Ki67 $\leq$ 2%). Результаты нашего исследования подтверждают данные мировой литературы о неблагоприятном течении и влиянии НЭО с высоким (grade 3) потенциалом злокачественности на отдаленные результаты лечения и качество жизни пациентов.

### 3.3. Отдаленные результаты наблюдения пациентов после хирургического лечения по поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1

Из 40 больных основной группы, в отдаленном периоде удалось проанализировать состояние 35 (87,5%) пациентов, которые приняты за 100% в плане оценки отдаленных результатов. В таблицах 30 и 31 представлены данные пациентов в зависимости от размера и морфологического строения опухоли соответственно<sup>9</sup>.

**Таблица 30. Размеры НЭО ПЖ основной группы пациентов, анализируемых в отдаленном периоде**

Количество пациентов с размерами опухоли до 2 см	Количество пациентов с размерами опухоли 2 и более см	Количество пациентов с изолированным незидиобластом <sup>10</sup>
22	11	2

**Таблица 31. Потенциал злокачественности НЭО ПЖ в зависимости от размера у основной группы пациентов, анализируемых в отдаленном периоде**

Размер опухолей (мм)	Количество пациентов с grade 1	Количество пациентов с grade 2	Количество пациентов с grade 3
		17	16
Средний	13±7	21±15	—
Минимальный	3	3	—
Максимальный	35	50	—

<sup>9</sup>При множественных опухолях учитывали наибольшие размеры и степень дифференцировки опухоли (grade).

<sup>10</sup>Наряду с НЭО ПЖ, практически у всех пациентов отмечена морфологическая картина незидиобластома различной степени выраженности.

Данные общей и безрецидивной выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями ПЖ в рамках синдрома МЭН-1 отражены в таблице 32.

**Таблица 32. Общая и безрецидивная выживаемость основной группы пациентов**

—	Выживаемость (%)		
	1-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	100	100	100
Безрецидивная	100	97	97

**Таблица 33. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов НЭО ПЖ ассоциированных с синдромом МЭН-1, в зависимости от возраста (%)**

	1 год	3 года	5 лет
До 39	94	88	82
40-49	92	92	92
50-59	100	100	100
60 и более	100	100	100

Согласно данным таблицы 33, средний и пожилой возраст пациентов не влиял на развитие рецидива и прогрессии заболевания в основной группе пациентов ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 34. Прогрессия и рецидив заболевания в зависимости от размера опухоли (%)**

Размер опухоли	1 год	3 года	5 лет
До 2 см	9	14	14
2 см и более	0	0	9

Зависимость прогрессии и рецидива заболевания от размера опухоли показана в таблице 34. Как видно из этой таблицы, корреляция между размером опухоли и прогрессией/рецидивом заболевания отсутствует и, в большей мере, зависит от степени дифференцировки опухоли, при множественном поражении в рамках синдрома МЭН-1.

**Таблица 35. Показатели прогрессии, рецидива заболевания и летальности пациентов в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от степени дифференцировки опухоли**

Степень дифференцировки опухоли	Количество пациентов	Количество рецидивов	Прогрессия	Летальность
Grade 1	17 (50%)	–	1 (3%)	–
Grade 2	16 (50%)	1 (3%)	1 (3%)	–
Grade 3	–	–	–	–

Согласно таблице 35, в нашем исследовании, при НЭО ПЖ ассоциированных с синдромом МЭН-1, отмечаются невысокие показатели рецидива и прогрессии заболевания, что вероятнее всего обусловлено более доброкачественным характером НЭО ПЖ, так как индекс Ki-67 у обследованных пациентов равен  $5\pm 2\%$ .

Рецидив заболевания отмечен у одной (3%) больной 44-х лет, после энуклеации инсулиномы головки ПЖ, размерами 10x7 мм (grade 1), спустя 2 года после операции стали беспокоить приступы гипогликемии, сопровождающиеся потерей сознания, проба с голоданием положительна на 32 часу (глюкоза крови 2,8 ммоль/л). При ЭндоУЗИ: по верхнему краю головки поджелудочной железы, непосредственно прилегая к стенке воротной вены в области конfluence, визуализируется гипоэхогенный участок ткани железы с нечеткими, неровными контурами округлой формы размерами 12x10 мм. В связи с наличием у больной рецидива гипогликемической болезни, плохо корригируемой препаратами соматостатина, а также инсулиномы головки поджелудочной железы пациентки была выполнена операция: энуклеация инсулиномы головки поджелудочной железы. При иммуногистохимическом исследовании: опухоль альвеолярного строения, окружена тонкой фиброзной псевдокапсулой. Клетки опухоли дают положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки – хромогранином А, синаптофизином и CD56, а также с инсулином. С другими исследованными гормонами – глюкагоном, соматостатином и гастрином – реакция отрицательная. Индекс Ki-67=3%. В окружающей ткани поджелудочной железы признаки ацинарно-клеточной дисплазии и хронического воспаления.

Регионарные л/узлы без опухолевого роста. В послеоперационном период данных за органический гиперинсулинизм не получено.

Прогрессия заболевания зарегистрирована у 2 (6%) больных. У первой пациентки 47 лет после экцизии микроаденом размером 5 мм, с участками очагового незидиобластома головки ПЖ, и удаления микроаденомы левого надпочечника. После этого был достигнут хороший клинический эффект, однако спустя 6 месяцев после операции вновь появилась лабораторно-инструментальная картина органического гиперинсулинизма с локализацией инсулиномы в теле ПЖ. В связи с чем выполнена дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией. При иммуногистохимическом исследовании удаленного макропрепарата подтверждена высокодифференцированная инсулинома. При контрольном обследовании через 5 лет - данных за прогрессию и рецидив гипогликемической болезни не получено.

Относительно прогрессии заболевания у второй больной, ниже приводим описание клинического наблюдения.

*Пациентка А, 37 лет, поступила в октябре 2013 г. с жалобами на эпизоды ухудшения состояния после физической нагрузки, проявляющиеся выраженной слабостью, потливостью, тремором рук, купирующиеся приемом пищи.*

*История заболевания: считает себя больной с мая 2003 г., когда впервые появились слабость, двоение в глазах, В начале июня 2003 г. был приступ в виде сумеречного состояния сознания. Была госпитализирована в неврологическое отделение, где находилась на обследовании и лечении с диагнозом «эпилепсия, состояние после эпилептического припадка». Проводилось лечение противоэпилептическими препаратами. Выполнено МРТ головы: признаков объемного образования не выявлено, изменений со стороны гипофиза нет. В этот период приступы беспокоили 1 раз в 1-2 месяца, однако с ноября 2003 г. приступы участились до 1 раза в день. В апреле 2004 г. госпитализирована в эндокринологическое отделение, где установлен диагноз: МЭН-1, органический гиперинсулинизм, инсулинома хвоста поджелудочной железы, первичный гиперпаратиреоз. Аденома левой нижней околощитовидной железы,*

*многоузловой коллоидный зоб, эутиреоз, мочекаменная болезнь». Для продолжения обследования и лечения госпитализирована в клинику Факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко.*

*По данным обследования:*

*Общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормы. Уровень глюкозы крови натощак колеблется в пределах 95-106 мг%.*

*Гормональный профиль крови: инсулин 31,8 мкЕд/мл (норма 5-25), паратгормон 29,8 пмоль/л (норма 1,3-7,6), пролактин 836 мкЕ/мл (норма 40-670). Уровень гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ), АКТГ в пределах нормы.*

*УЗИ брюшной полости: в хвосте поджелудочной железы по переднему контуру выявляется гипозоногенное округлое образование, размерами 14x11мм.*

*УЗИ щитовидной железы: многоузловой зоб, аденома левой нижней паращитовидной железы.*

*Сцинтиграфия околощитовидных желез: признаки аденомы левой нижней околощитовидной железы.*

*МСКТ брюшной полости с в/в контрастированием: поджелудочная железа обычно расположена, нормальных размеров и формы, дольчатого строения, контуры четкие, структура однородная. В хвосте по задней поверхности определяется образование размером 16x19 мм с четкими контурами, однородно активно накапливает контрастный препарат. На небольшом участке опухоль прилежит к селезеночной вене. Окружающая жировая клетчатка не изменена. Заключение: опухоль хвоста поджелудочной железы, гиперплазия надпочечников, МКБ, конкременты левой почки.*

*Эндоскопическое УЗИ панкреатобилианной зоны: в хвосте поджелудочной железы определяются два образования, одно из которых расположено по задней поверхности, прилежит непосредственно к селезеночным сосудам, размерами 19x19,5 см, округлой формы, неоднородной структуры, повышенной эхогенности с неровными четкими контурами. Второе образование, размерами 9x10 мм, округлой формы, с менее четкими контурами, однородной структуры,*

повышенной экзогенности, расположено по задней поверхности, ближе к воротам селезенки.

Ангиография (целиакография, селезеночная артериография, гастродуоденальная артериография верхняя мезентерикография, флебография надпочечников, печени селективный забор крови из вен надпочечников, артериально-стимулированный забор крови на инсулин из правой печеночной вены): в теле поджелудочной железы образование, размерами 16x17 мм. накапливающее контраст (++) . Из поперечной железы контрастируется образование, размерами 10x9мм (+++), которое топически расположено в проекции большего образования. На серии флебограмм левого надпочечника имеется аденома по медиальному контуру 10x10 мм. При АСЗК отмечается подъем ИРИ в 2 раза (26,6 - 50,8 Мкед/мл) при введении стимулятора в дистальный отдел селезеночной артерии, что соответствует локализации инсулиномы в хвосте поджелудочной железы.

Первым этапом лечения, 28.10.04 г. пациентке выполнено удаление аденом левых верхней и нижней паращитовидных желез. При гистологическом исследовании - в препаратах картина трабекулярной аденомы с участками кровоизлияний.

Вторым этапом 10.11.04 г. произведена дистальная резекция хвоста и тела поджелудочной железы (гемипанкреатэктомия), спленэктомия, левосторонняя адреналэктомия. При ревизии в толще тела железы определяется опухоль 2x2 см, на этом же уровне по нижнему краю выявлена 2 опухоль диаметром 1,5 см, выступающая за ее контур. При дальнейшей ревизии в дистальной части хвоста железы пальпируется еще одно образование диаметром до 1 см. Левый надпочечник увеличен в размерах до 7x4 см. При ИОУЗИ определяются три опухоли: в теле диаметром 2 и 1,5 см, в хвосте 8 мм. В остальных отделах поджелудочной железы и в печени патологических образований не выявлено.

Иммуногистохимическое исследование опухолей поджелудочной железы: 1 - в хвосте. 2,3 - в теле поджелудочной железы. Клетки всех опухолей дают

интенсивную положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки хромогранином А и синаптофизинном. 1 опухоль, 3 опухоль - клетки опухолей дают положительную реакцию с инсулином. 2 опухоль - клетки опухоли не дают реакции с инсулином. С другими исследованными гормонами (глюкагоном, соматостатином и гастрином) - реакция отрицательная. Заключение: множественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы различного гистологического строения, из которых 2 являются инсулиномами, одна - нефункционирующая.

*В удовлетворительном состоянии больная была выписана.*

*В 2005 году проведено контрольное обследование, данных за рецидив заболевания выявлено не было.*

*В январе 2013 года больную вновь стали беспокоить эпизоды слабости, сопровождавшиеся гипогликемией, купируемые на фоне частого дробного питания, был эпизод потери сознания.*

*С 21.06.2013 по 03.07.2013. пациентка находилась на обследовании в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко.*

*При обследовании:*

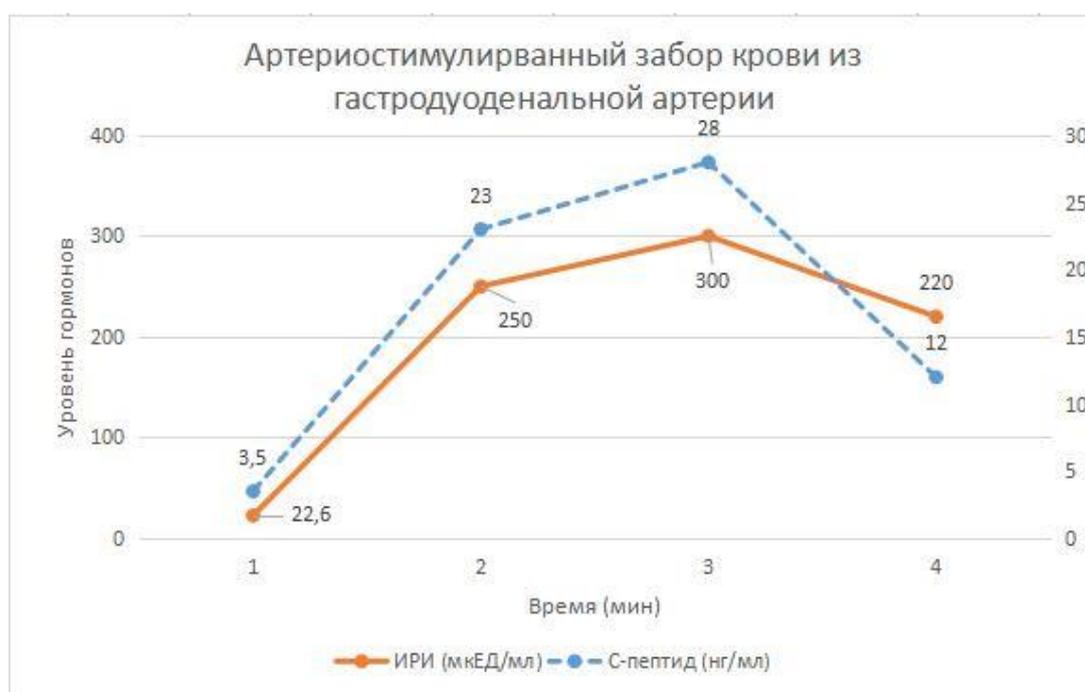
*Гормональный профиль крови: АКТГ 26 пг/мл (<46), СТГ 26,6 мМЕ/л (<10.0), Паратгормон 25,18 пмоль/л (1.45-10.41), Пролактин 1327 мЕд/л (109-557). Глюкоза крови - 2,7 ммоль/л (4,4 -6,6).*

*УЗИ органов брюшной полости: в крючковидном отростке поджелудочной железы определяется зона гиподенсности около 15 мм в диаметре (инсулинома?).*

*УЗИ щитовидной железы: в обеих долях определяются гипоэхогенные очаги от 3-4 мм до 9-10 мм в диаметре, с усиленным кровотоком. Также определяется увеличенная правая верхняя паращитовидная железа до 10 мм в диаметре.*

*Селективная ангиография: в головке поджелудочной железы определяется объемное образование 7.3x7.0 мм, накапливающее контраст, кровоснабжающееся из задней верхней панкреатодуоденальной артерии и поперечной артерии поджелудочной железы.*

*Заключение по сочетанному ангиографическому исследованию (рисунок 7): повышение уровня ИРИ в 15 раз с 22,6 до 300,0 мкЕД/мл, повышение уровня С-пептида в 7,7 раза с 3,55 до 27,6 нг/мл (гастродуоденальная артерии); повышение уровня ИРИ в 8 раз с 29,7 до 242,5 мкЕД/мл и С-пептида в 3,5 раза с 5,36 до 18,9 нг/мл (задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия); также повышение уровня ИРИ в 2,4 раз с 24,0 до 58,7 мкЕД/мл и С-пептида в 1,6 раза с 4,73 до 7,91 нг/мл (поперечная артерия поджелудочной железы) что может соответствовать источнику гиперпродукции инсулина в головке и крючковидном отростке поджелудочной железы.*

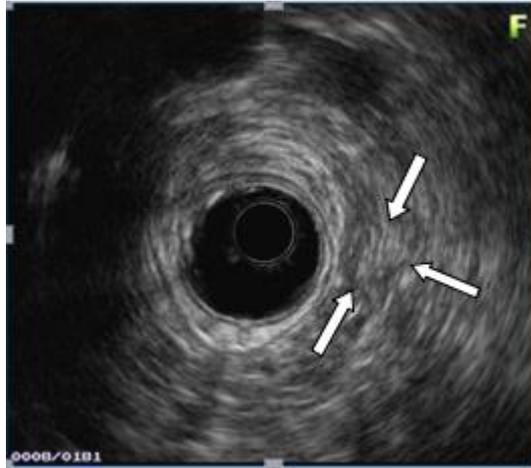


*Рисунок 7. Артериостимулированный забор крови из гастродуоденальной артерии после стимуляции глюканатом кальция (40 мкг)*

*МСКТ органов брюшной полости: поджелудочная железа обычно расположена, хвост резецирован. Головка и тело нормальных размеров и формы, дольчатого строения. Контуры железы четкие, структура неоднородная. В паренхиме визуализируются дополнительные образования: 1. по передней поверхности головки размером 8 мм, активно равномерно накапливает контрастный препарат в раннюю артериальную фазу (инсулинома). 2. в крючковидном отростке по передней поверхности размерами 16x14x14 с*

бугристыми контурами, неравномерно накапливает контраст в артериальную и паренхиматозную фазы. 3. в области перешейка размером 4 мм, равномерно накапливает контраст в более позднюю артериальную фазу. 4. в области перешейка размером 9 мм, с центральной частью пониженной плотности, кольцевидно накапливает контраст в более позднюю артериальную фазу. 5. в области тела кзади от главного панкреатического протока размером 8 мм, равномерно накапливает контраст в более позднюю артериальную фазу. Окружающая жировая клетчатка не изменена. Заключение: Состояние после резекции поджелудочной железы. Множественные (нейроэндокринные) опухоли поджелудочной железы. Гиперплазия правого надпочечника. Кисты правой почки. Мочекаменная болезнь.

Эндосонография поджелудочной железы: визуализированы головка и частично тело поджелудочной железы: структура её диффузно неоднородна. Главный панкреатический проток визуализируется фрагментарно, диаметром до 1-2мм, просвет представляется однородным. По нижней поверхности железы в крючковидном отростке (?) визуализируется образование с неровным, четким контуром, размером до 12-15 мм. Данное образование имеет неоднородную структуру, преимущественно изоэхогенную, с наличием зоны повышенной эхогенности в центральной части. "Панкреатический рисунок" в образовании не прослеживается. Крупные сосуды верхнего этажа брюшной полости интактны. Визуализируется единственный увеличенный лимфоузел гепатодуоденальной связки размером до 5 мм треугольной формы, гетерогенной структуры. Заключение: Опухоль крючковидного отростка поджелудочной железы, вероятнее всего, нейроэндокринная. Состояние после дистальной резекции головки ПЖ.



*Рисунок 8. Эндосонограмма пациентки А, 37 лет. Опухоль крючковидного отростка поджелудочной железы отмечена стрелками.*

*Сцинтиграфия паращитовидных желез: признаки новообразования (аденомы) правой верхней околощитовидной железы.*

*Таким образом, при комплексном обследовании был установлен диагноз: синдром МЭН-1. Первичный гиперпаратиреоз. Костная форма. Аденома правой верхней паращитовидной железы. Органический гиперинсулинизм. Множественные НЭО поджелудочной железы: инсулиномы крючковидного отростка и головки; нефункционирующая опухоль тела поджелудочной железы. Гиперпролактинемия. Гиперплазия правого надпочечника.*

*В связи с полученными данными лабораторно-инструментальных методов исследования, пациентке первым этапом выполнена субтотальная паратиреоидэктомия. При гистологическом исследовании подтверждены аденомы паращитовидных желез.*

*Вторым этапом выполнена энуклеация опухоли головки и тела поджелудочной железы. При ревизии: по передней поверхности головки ПЖ пальпируется образование диаметром до 15 мм, также по передней поверхности тела (в области перешейка) железы пальпируется образование до 10 мм в диаметре. Позади печечно-двенадцатиперстной связки определяется увеличенный до 2 см лимфатический узел.*

*Выполнено ИОУЗИ: в ткани головки ПЖ определяется гипоэхогенное округлое образование 15 мм, расположенное по передней поверхности. Главный*

*панкреатический проток и общей желчный проток не расширены, находятся в стороне от образования. Так же, по передней поверхности тела поджелудочной железы определяется гипозоогенное округлое образование 10 мм в диаметре, а также в толще ткани тела железы определяется образование до 6 мм в диаметре*

*По данным заключения морфологического и иммуногистохимического исследования: множественные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли – инсулинома головки поджелудочной железы Grade 2 и нефункционирующая глюкагон-продуцирующая опухоль тела поджелудочной железы Grade 1.*

*При контрольном комплексном обследовании через год после операции, явления органического гиперинсулинизма не наблюдались.*

Вышеописанное клиническое наблюдение также отражает тактику органосберегающих операций при НЭО ПЖ - удалению подвергаются функционирующие, проявляющиеся соответствующей клинической симптоматикой опухоли, а также быстро растущие и нефункционирующие опухоли размерами >2 см в диаметре.

В рамках отдаленных результатов, также оценивали развитие сахарного диабета. У всех пациентов, обследованных через 12 месяцев после хирургических вмешательств на поджелудочной железе, уровень гликемии находился в пределах нормальных значений. Исключение составили трое (8,5%) пациентов: первому пациенту, 28-и лет, была выполнена панкреатэктомия по поводу множественных инсулином и нефункционирующих НЭО головки и тела поджелудочной железы (grade 1, grade 2). Повышение уровня глюкозы крови отмечено в раннем послеоперационном периоде в связи с отсутствием  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В настоящее время, на фоне заместительной терапии инсулином, состояние удовлетворительное.

У второй пациентки, 45 лет, сахарный диабет развился через 12 месяцев после дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы по поводу инсулиномы (grade 1) тела поджелудочной железы, незидиобластома и

микроаденоматоза тела и хвоста поджелудочной железы. Уровень глюкозы крови достигал 12-13 ммоль/л, однако на протяжении последних 8 лет, удовлетворительно корригируется некомбинированными таблетированными формами гипогликемических препаратов.

У третьей больной, 45 лет, декомпенсированный сахарный диабет развился в раннем послеоперационном периоде, после дистальной резекции поджелудочной железы, спленэктомии по поводу двух высокодифференцированных клинически нефункционирующих глюкагон-продуцирующих нейроэндокринных опухолей тела и хвоста поджелудочной железы, grade 2.

В отдаленном периоде (через 5 лет) после операции нормальный уровень глюкозы крови поддерживается с помощью комбинированных гипогликемических препаратов.

Также в отдаленном периоде оценивали прогрессию/рецидив заболевания со стороны органов мишеней (паращитовидные железы, гипофиз, надпочечники). Из основной группы пациентов операции на органах мишенях выполнены 16 (40%) больным. Рецидив отмечен у одной (3%) пациентки, 40 лет, после удаления аденом нижних паращитовидных желез. При очередном, контрольном обследовании через 5 лет после операции в гормональном анализе крови зарегистрирован повышенный уровень паратгормона 11,7 пмоль/л (1,3-6,8), а плотность костной ткани снижена на 10,5% от нормальных значений. По данным инструментальных методов исследования (УЗИ, сцинтиграфия) отмечается гиперплазия верхних паращитовидных желез.

Всем остальным пациентам данной группы, хирургические вмешательства на органах мишенях не выполняли, в связи с отсутствием клинической симптоматики. В отдаленном периоде у неоперированных пациентов также отмечены субклинические формы заболевания со стороны органов мишеней, которые характеризуются незначительным повышением уровня гормонов и наличием гиперплазии или микроаденом со стороны соответствующих органов.

#### Глава 4. Обсуждение результатов

До настоящего времени, хирургическое лечение пациентов с нейроэндокринными опухолями ПЖ в рамках МЭН-1 остается спорным и представляет значительные трудности, т.к. практически всегда отмечается мультифокальное поражение паренхимы железы. У 80% больных, развиваются синхронные или метасинхронные НЭО ПЖ и/или двенадцатиперстной кишки. Наиболее часто выявляются: нефункционирующие опухоли (80%-100%), гастриномы (54%), инсулиномы (18%). Глюкагономы, ВИПомы, соматостатиномы в рамках МЭН-1 встречаются крайне редко [181].

Вопросы относительно показания к хирургическому лечению НЭО ПЖ в рамках МЭН-1, в зависимости от размера, потенциала злокачественности, секретируемых гормонов, до настоящего момента остаются дискуссионными. Также не определен порядок хирургического лечения, при поражении нескольких органов мишеней, не установлен контингент пациентов, которые могут находиться под динамическим наблюдением с получением симптоматической терапии. Далее считаем необходимым проведение обсуждения как непосредственных, так и отдаленных результатов хирургического лечения в соответствии с данными мировой литературы. Мы являемся сторонниками следующего подхода при НЭО ПЖ в рамках синдрома МЭН-1:

1. Энуклеация: а) при функционирующих НЭО (grade 1, grade 2); б) при нефункционирующих НЭО  $\leq 2$  см; в) расстояние до ГПП  $\geq 1$  мм. Объем лимфодиссекции зависит от типа опухоли<sup>11</sup>.
2. Панкреатодуоденальная резекция: при НЭО головки ПЖ, прилежащих к протоковым структурам (менее 1 см до ГПП) или с признаками инвазивного роста, а также в случае повреждения ГПП при попытке энуклеации.

---

<sup>11</sup> При инсулиномах, выполняется при визуально увеличенных и/или пальпаторно измененных регионарных лимфатических узлах. При всех остальных НЭО в рамках МЭН-1 в обязательном порядке.

3. Дистальная резекция ПЖ: при НЭО тела и/или хвоста ПЖ, прилежащих к протоковым структурам (менее 1 см до ГПП) или с признаками инвазивного роста.
4. Дистальная резекция ПЖ: при функционально активных НЭО любого размера (в т.ч. множественные) или при нефункционирующих НЭО >2 см с локализацией в теле и хвосте поджелудочной железы в сочетании с множественными нефункционирующими НЭО головки ПЖ  $\leq 1$  см.
5. Тотальная панкреатэктомия: а) при множественных НЭО, располагающихся во всех отделах железы и проявляющихся клинически; б) вне зависимости от размера опухолей, если есть признаки инвазивного роста в двух и более отделах поджелудочной железы.
6. Дистальная резекция ПЖ в сочетании с энуклеацией – при множественных НЭО тела и хвоста ПЖ (функционирующие и нефункционирующие  $\geq 2$  см), в сочетании с единичными (функционирующими и нефункционирующими  $\leq 2$  см) НЭО головки ПЖ.

Лимфодиссекция в обязательном порядке при опухолях с высоким потенциалом злокачественности, с признаками инвазивного роста, при наличии метастазов.

7. При нефункционирующих НЭО ПЖ, размером  $\leq 2$  см возможно динамическое наблюдение. По нашим данным, рост образования отмечен у 2 (5%) пациентов, что потребовало хирургического лечения.

Сложности появляются при симультанном, клинически выраженном, поражении органов мишеней. При одновременном поражении нескольких органов мишеней (поджелудочная железа, паращитовидные железы, гипофиз), хирургическое лечение следует начинать с образований, наиболее угрожающих жизни пациента - гиперпродукция соответствующих гормонов, высокий потенциал злокачественности опухоли, компрессия окружающих структур.

Однако, по данным литературы, вопрос об оперативном лечении нефункционирующих НЭО ПЖ  $< 2$  см в диаметре, а также гастрином, остается спорным и многие авторы рекомендуют консервативное лечение [188]. Если

гастринома сочетается с первичным гиперпаратиреозом, то мы считаем рациональной тактикой выполнение, первым этапом, субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии с целью восстановления нормального уровня паратгормона и ионизированного кальция крови, что также значительно облегчает контроль гиперсекреции гастрина и течение синдрома Золлингера-Эллисона и подтверждается литературными данными [187].

Опухоли гипофиза при синдроме МЭН-1 отмечаются в 25% случаев, а наиболее часто встречающейся опухолью является пролактинома. Самыми распространенными проявлениями являются аменорея, галакторея у женщин, снижение либидо и эректильная дисфункция у мужчин. Однако немаловажными проявлениями являются головная боль, снижение зрения, что связано с компрессией опухолью окружающих тканей и нервов. В лечении пролактином, методом выбора остается медикаментозная терапия агонистами допаминовых рецепторов, т.к. современные препараты позволяют добиться хорошего клинического эффекта и обладают минимальным количеством побочных реакций. Трансфеноидальное удаление опухоли и радиотерапия применяется при резистентности опухоли к медикаментозной терапии, а также при компрессии соседних структур опухолью [189,190]. При соматотропиномах, которые проявляются акромегалией, лечением выбора является трансфеноидальное удаление опухоли гипофиза, эффективность которого составляет 70%. Также применяются пролонгированные аналоги соматостатина, которые позволяют нормализовать уровень соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 типа в 50% наблюдений [191]. При нефункционирующих опухолях гипофиза хирургическое лечение является методом выбора. Однако, последовательность операций при симультанном поражении органов мишеней должна определяться индивидуально, в зависимости от тяжести поражения и возможных осложнений, которые могут влиять на прогноз и качество жизни пациента.

#### 4.1. Обсуждение непосредственных результатов

Пациенты обеих групп (основная группа - пациенты с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в рамках МЭН-1; контрольная группа - пациенты со спорадическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы) идентичны по соматическому статусу, возрасту, а также по характеру выполненных хирургических вмешательств, что демонстрируют таблицы 14 и 15.

Общее количество осложнений в основной и контрольной группах составило: 12 (27%) и 41 (36%) соответственно.

В нашем исследовании весь спектр хирургических вмешательств, проводимых в группе пациентов с НЭО ПЖ ассоциированных с МЭН-1, и в группе пациентов со спорадическими НЭО ПЖ, был разделен на категории, в зависимости от объема операции.

1. Наиболее частым хирургическим вмешательством в обеих группах пациентов является энуклеация НЭО ПЖ: в основной группе выполнена 21 (48%) пациентам; в контрольной группе - 57 (50%) больным.

В группе пациентов с МЭН-1 на 21 операции развилось 4 (8%) осложнения, которые были представлены деструктивным панкреатитом с формированием абсцесса брюшной полости. Осложнения у двух (4%) больных были устранены с помощью пункционных методов дренирования абсцессов и сальниковой сумки под УЗ-контролем. У двух (4%) остальных пациентов деструктивный панкреатит трансформировался в панкреонекроз с формированием абсцессов брюшной полости, перитонита, что привело к полиорганной недостаточности, перитонеальному сепсису и в итоге к летальному исходу, несмотря на проведение рациональной антибактериальной и противопанкреатической терапии.

Панкреатические свищи после энуклеации, в данной группе пациентов, не отмечены.

Среди больных со спорадическими НЭО ПЖ, на 57 хирургических вмешательств получено 24 (42%) осложнений, которые были представлены деструктивным панкреатитом, на фоне которого у 5 больных с формированием абсцесса брюшной полости.

Стоит отметить, что у 7 (12%) пациентов осложнения купированы на фоне консервативной терапии. У 10 (17%) больных - устранены с помощью пункционных методов дренирования сальниковой сумки и абсцессов брюшной полости под ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем под местной анестезией. И лишь 6 (11%) пациентам, с целью предотвращения панкреатогенного перитонита и развивающихся абсцессов брюшной полости на фоне выраженного деструктивного панкреатита, выполнили лапаротомию, санацию и дренирование брюшной полости под наркозом.

Также, после энуклеации опухолей, в группе пациентов со спорадическими НЭО ПЖ зарегистрировано 5 панкреатических фистул: тип А - у 4 больных; тип В - у 1 пациента. Панкреатические свищи устранены с помощью консервативной терапии.

По данным мировой литературы, в мультицентровом исследовании Wen-jie LU, Hao-lei CAI et al. (2017 г) в котором авторы за последние 16 лет проанализировали результаты хирургического лечения 126 пациентов преимущественно с нейроэндокринными и другими доброкачественными, с низким потенциалом злокачественности, опухолями поджелудочной железы. Энуклеация выполнена 40 пациентам (у 62,5% больных НЭО ПЖ). Возраст больных находился в пределах от 14 до 75 лет (медиана 46). Средний размер опухолей  $30\pm 20$  мм, у 14 пациентов размер опухоли был  $>30$  мм в диаметре. Соматический статус по классификации ASA: I-II у 97,5% и III у 2,5% пациентов. Ранние послеоперационные осложнения развились в 50% наблюдений и были представлены свищами ПЖ (тип А у 7,5%; тип В у 42,5%), также среди них внутрибрюшное кровотечение у 2,5% и абсцесс брюшной полости у 5% пациентов. Повторная операция потребовалась 2,5% пациентов.

По результатам приведенного выше исследования, наиболее частым осложнением в раннем послеоперационном периоде является панкреатическая фистула. В нашем исследовании, свищи ПЖ после энуклеации отмечены у 5 (9%) пациентов контрольной группы что значительно меньше в сравнении с данными мировой литературы - 50%. В основной группе больных панкреатических свищей

не наблюдали. Абсцессы брюшной полости после энуклеации НЭО у больных основной и контрольной групп составили 4% и 8% соответственно, что не отличается от, приведенных нами, данных литературы - 5%. Осложнения в виде кровотечения среди исследуемых нами групп пациентов не зарегистрированы, тогда как в вышеупомянутом исследовании отмечено у 2,5% пациентов.

Повторные релапаротомии под наркозом, для устранения осложнений у основной группы пациентов не производили, а в контрольной группе выполнены 6 (10%) пациентам, в то время как в исследовании Wen-jie LU, Hao-lei CAI et al. повторные хирургические вмешательства под общей анестезией, в группе больных после энуклеации, потребовались в 2,5% наблюдений.

2. В группе пациентов с МЭН-1 и спорадическими НЭО ПЖ дистальная резекция<sup>12</sup> поджелудочной железы выполнена 16 (37%) и 46 (39%) больным соответственно.

Среди 16 операций в основной группе, осложнения возникли у 3 (17%) пациентов и были представлены деструктивным панкреатитом.

В контрольной группе пациентов из 46 оперированных больных осложнения развились у 11 (24%) и представлены деструктивным панкреатитом - у 9 больных, абсцессом брюшной полости у 1 и ТЭЛА - также у 1 пациента.

В основной группе хирургические вмешательства для ликвидации осложнений под местной анестезией потребовались 3 (17%) пациентам; в контрольной - 8 (17%).

Одному (3%) пациенту контрольной группы выполнено хирургическое вмешательство (лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, сальниковой сумки) под наркозом для предотвращения осложнений.

Сопоставляя полученные результаты с данными мировой литературы, нами выбрано исследование Hourafas D., Tavakkoli A., et al. 2014 г., в котором авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения 171 пациента, которым была выполнена дистальная резекция ПЖ по поводу нейроэндокринных опухолей

---

<sup>12</sup>В том числе дистальная субтотальная резекция.

тела и хвоста ПЖ (лапароскопических - 73, открытых - 98 вмешательств). Возраст пациентов колебался от 20 до 95 лет, медиана 61. Размер опухолей в группе лапароскопических операций - от 0,2 до 13 см, медиана 2,2 см; в группе открытых вмешательств - от 0,4 - до 15 см, медиана 2,7 см. Потенциал злокачественности опухолей: grade 1 - 125 (74%); grade 2 - 35 (20%); grade 3 - 11 (6%). Наиболее частым осложнением в послеоперационном периоде была панкреатическая фистула - у 28% пациентов; абсцесс брюшной полости у 6%; послеоперационная грыжа у 3%; септические осложнения со стороны послеоперационной раны - у 1 % больных. Повторные хирургические вмешательства под общей анестезией потребовались 9% пациентов. Летальность составила 10%.

В проведенном нами исследовании, свищи поджелудочной железы после аналогичных хирургических вмешательств зарегистрированы у 2 (4%) пациентов в группе со спорадическими НЭО ПЖ и были представлены свищами типа А (ISGPF 2005). Абсцесс брюшной полости отмечен у 1 (2%) больного контрольной группы. Деструктивный панкреатит зарегистрирован у 3 (17%) и 9 (19%) пациентов основной и контрольной групп соответственно. Летальность в обеих группах - 0%. Повторные хирургические вмешательства (лапаротомия, санация и дренирование сальниковой сумки для разрешения деструктивного панкреатита, а также ушивание перфоративных отверстий желудка) требующие наркоза выполнены 1 (3%) пациенту из группы со спорадическими НЭО ПЖ.

3. Микроволновая абляция НЭО ПЖ в основной и контрольной группах выполнена 1 (2%) и 6 (5%) пациентам соответственно. МВА - малоизученный и редко применяемый метод лечения. Нам удалось добиться хорошего клинического эффекта у пролеченных нами пациентов, однако, осложнения наблюдали у одной (16%) пациентки из группы со спорадическими НЭО ПЖ, у которой в раннем послеоперационном периоде развился деструктивный панкреатит, скопление жидкости в сальниковой сумке, что потребовало дренирования под контролем УЗИ, под местной анестезией.

Наиболее крупный опыт применения МВА в лечении рака ПЖ опубликован в 2007 г. N. Lygidakis и соавт, однако, при НЭО их опыт ограничен. Пятнадцати

пациентам с нерезектабельной протоковой аденокарциномой после лапаротомии была выполнена МВА опухоли. В 6 (40%) наблюдениях развился послеоперационный панкреатит с формированием свища типа А по ISGPF. В 2015 г. О. Chen и соавт. представили первый успешный опыт применения чрескожной МВА для лечения инсулиномы ПЖ у мужчины 60 лет с нерезектабельным раком легких. Пациент был выписан через 48 ч после манипуляции без осложнений. За 3-месячный период наблюдения, признаков рецидива гипогликемии не было. Следует подчеркнуть, что при МВА происходит полноценная деструкция солидных образований, в т.ч. инсулиномы поджелудочной железы, однако, применение этого метода физического воздействия ограничено размерами опухоли, тесным прилеганием соседних органов, расстоянием до главного панкреатического протока, а также множественным характером опухолей, т.к. отмечается выраженное воздействие на здоровую ткань железы.

4. В группе пациентов с МЭН-1 выполнена 1 (2%) панкреатодуоденальная резекция, в группе больных со спорадическими НЭО ПЖ - 4 (4%).

У пациентки с НЭО ПЖ в рамках МЭН-1, после выполненной гастропанкреатодуоденальной резекции по поводу двух нейроэндокринных опухолей головки ПЖ, осложнения в раннем послеоперационном периоде не отмечены.

В группе больных со спорадическими НЭО ПЖ на четыре выполненные панкреатодуоденальные резекции зарегистрированы два летальных исхода. У обоих больных развился выраженный деструктивный панкреатит с панкреонекрозом, несостоятельность панкреатодигестивных анастомозов с присоединением септических осложнений, что в итоге привело к полиорганной недостаточности и смерти больных. В одном наблюдении после ПДР был отмечен деструктивный панкреатит и панкреатическая фистула типа А, которые устранены на фоне консервативной терапии, с последующей реконвалесценцией пациента.

В упомянутом ранее исследовании Wen-jie LU, Hao-lei CAI et al. (2017 г), панкреатодуоденальная резекция произведена 61 больному по поводу НЭО ПЖ. Осложнения выявлены у 27,9% пациентов и представлены панкреатическими

свищами. Тип А у 9,8%; тип В у 14,8% и тип С у 3,3% больных. Также среди этих пациентов экзокринная и эндокринная недостаточность в раннем послеоперационном периоде развилась у 31,1% и 14,8% соответственно; абсцессы брюшной полости у 14,8%; кровотечение из зоны операции у 14,8%; несостоятельность гепатикоеюноанастомоза у 8,2% пациентов; повторная операция (лапаротомия) под общей анестезией, для ликвидации осложнений потребовалась 11,5% пациентов; летальность составила 1,6%.

При сравнении результатов после ПДР, стоит отметить что наша выборка не репрезентативна, т.к. мы являемся сторонниками органосберегающих вмешательств при НЭО ПЖ в т.ч. в рамках МЭН-1. Однако, после ПДР, в проведенном нами исследовании, лишь у одного больного контрольной группы отмечен панкреатический свищ. В группе больных МЭН-1, осложнений не отмечено. Среди пациентов со спорадическими НЭО ПЖ, в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано два (50%) летальных исхода.

Стоит учитывать тот факт, что ПДР достаточно травматичное вмешательство, и при НЭО ПЖ, на наш взгляд, применение данного вида операции не всегда оправдано. В представленном выше исследовании Wen-jie LU, Hao-lei CAI et al., можно видеть большой процент экзокринной и эндокринной недостаточности, а также септических осложнений и несостоятельности анастомозов на фоне развития панкреатита, что сопровождается более высоким процентом повторных хирургических вмешательств и летальным исходом.

5. В группе пациентов с НЭО ПЖ в рамках МЭН-1 выполнено 2 (5%) панкреатэктомии, после которых в раннем послеоперационном периоде, в первом наблюдении отмечено желудочно-кишечное кровотечение, пациенту была выполнена экстренная операция - релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, наружная регепатикоеюностомия в связи с диагностированной несостоятельностью гепатикоеюноанастомоза.

Во втором наблюдении у больного развилась клинико-инструментальная картина перфорации полого органа. Пациент был экстренно оперирован (лапаротомия под наркозом), при ревизии выявлено, что петля тонкой кишки от

гастроэнтероанастомоза на протяжении 50 см ишемизирована с образованием трех дефектов размером до 0,5 см. В этих условиях выполнена резекция гастродуоденоанастомоза с участком тонкой кишки, повторное формирование гастродуоденоанастомоза на выключенной по Ру петле, промывание и дренирование брюшной области.

6. В основной и контрольной группах 3 (7%) и 1 (1%) пациентам соответственно, выполнена энуклеация опухолей головки ПЖ в сочетании с дистальной резекцией в связи с множественным поражением поджелудочной железы. У пациента со спорадическими НЭО ПЖ, осложнения в раннем послеоперационном периоде не отмечены. В группе пациентов с синдромом МЭН-1, у одного из трех больных после операции развился панкреонекроз с флегмоной забрюшинной клетчатки, что потребовало, под местной анестезией, дренирования сальниковой сумки и флегмоны под УЗ-контролем. Двое из трех пациентов умерло в раннем послеоперационном периоде в связи с молниеносно развившимся панкреонекрозом с присоединением септических осложнений и арозивного кровотечения.

По нашему мнению, возможно выполнение дистальной резекции ПЖ и энуклеации функционально-активной НЭО головки поджелудочной железы при условии, что опухоли головки единичны и не более 2 см в диаметре, отсутствует компрессия прилежащих структур опухолью, а также расстояние до главного панкреатического протока не менее 1 мм.

Также считаем возможным выполнение субтотальной дистальной резекции поджелудочной железы и оставление нефункционирующей опухоли головки поджелудочной железы, размером не более 2 см в диаметре. Однако, в данной ситуации необходимо проведение сочетанного ангиографического исследования (селективная ангиография+АСЗК) для исключения гормональной активности опухоли, а также пункционной биопсии с целью определения степени дифференцировки образования головки ПЖ.

В редких случаях, при множественном поражении ПЖ, как альтернатива дистальной резекции в сочетании с энуклеацией опухоли, может быть выполнена

панкреатэктомия. В связи с чем, ниже приводим два клинических примера вышеописанных тактик лечения.

*Пациент В., 30 лет поступил в клинику с жалобами: на эпизоды ухудшения состояния преимущественно в утренние часы и после физической нагрузки, проявляющиеся выраженной слабостью, потерей сознания, купирующиеся приемом сладкой пищи; на прибавку массы тела до 5 кг за последние 3 месяца, на жидкий стул.*

*Анамнез заболевания с 2005 года, когда впервые появился эпизод потери сознания. В дальнейшем подобные эпизоды возникали 3-4 раза в год. С 2009 года больной отмечает нарастание частоты приступов, при обследовании выявлена гипогликемия. В апреле 2010 года находился на обследовании в Эндокринологическом научном центре РАН. Проведена проба с голоданием — завершена на 29 часу (гликемия 1,7 ммоль/л, С-пептид 3,5 нг/мл, ИРИ 15,1 Ед/мл). В анализах крови: паратгормон 142,8 пг/мл (N 11-43), ионизированный кальций 1,24 ммоль/л (N 1,05-1,23), гастрин-17 1,21 пмоль/л (N 1-10). При УЗИ: полип желчного пузыря, на границе головки и тела поджелудочной железы по передней поверхности гипоэхогенное образование 1,3 см в диаметре, аналогичное — в хвосте. При МСКТ органов брюшной полости: в области головки поджелудочной железы по передней поверхности имеется образование 1,5x1,5 см, по задней поверхности — 5x5 мм. В области тела - 13x14 мм, и в области хвоста видны аналогичные образования 20x24 и 12x14 мм. В ножке левого надпочечника — образование 10x10 мм. (плотность до контрастирования 8 НУ, в артериальную фазу 36 НУ, в венозную — 65 НУ). При ЭндоУЗИ: в головке поджелудочной железы гипоэхогенное образование около 15 мм, в области хвоста — около 8 мм. При МРТ гипофиза: неоднородность структуры гипофиза, убедительных данных за аденому нет. Пациент направлен в клинику Факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ПМГМУ им. И.М. Сеченова для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.*

*При поступлении: общее состояние удовлетворительное.*

*Данные лабораторных и инструментальных исследований:*

*общий анализ крови: Нв 164,8 г/л, эритроц. 5,35 млн/мл, лейкоц. 7,39 тыс/мл, нейтрофилы 50,64%, лимфоциты 40,8%, моноциты 6,94%, эозинофилы 1,30%, базофилы 0,32%, СОЭ 4 мм/ч, тромбоциты 240,4 тыс/мл.*

*Коагулограмма и общий анализ мочи в пределах нормы.*

*Биохимический анализ крови: щел. фосфатаза 86 ед/л; ГГТ 47 ед/л; АСТ 30 ед/л; АЛТ 51 ед/л; холинэстераза 16417 ед/л; общ. белок 7,5 мг/дл, альбумин 4,6 мг/дл, креатинин 0,9 мг/дл, глюкоза 3,0 ммоль/л, азот мочевины 6,4 ммоль/л, мочевая кислота 484 мкмоль/л, общ. билирубин 12,5 ммоль/л; Na 146 мэкв/л; K 5,9 мэкв/л, Ca общ. 2,64 ммоль/л (2,08-2,65), Ca ионизир. 1,35 ммоль/л (1,12-1,32), неорганический фосфор 0,73 ммоль/л (0,78-1,65).*

*Гормоны крови: PTH 12,0 ммоль/л (1,3-6,8); пролактин 302 мкЕ/мл (45-375); АКТГ 6,3 пмоль/л (0-10); гастрин 10,3 пмоль/л (6,2-54,8); С-пептид 1019 пмоль/л (298-2350); инсулин 17 мкМЕ/мл (6-27); IGF-1 256 нг/мл (116-358), Хромогранин А 15 МЕ/л (2-18).*

*УЗИ: в хвосте поджелудочной железы гипозхогенное образование с неровными контурами, размерами 30x25 мм, в теле железы имеется округлое гипозхогенное образование с четкими ровными контурами 15 мм в диаметре. Два аналогичных образования определяются в головке поджелудочной железы 15 и 7 мм в диаметре, расположенные ближе к задней поверхности.*

*При УЗИ шеи паращитовидные железы не определяются.*

*ЭндоУЗИ: в хвосте поджелудочной железы определяется округлое образование с четким контуром, размерами до 12x15 мм, гетерогенной структуры с наличием зоны повышенной эхогенности в центральной части. Аналогичного вида образование на границе головки и тела поджелудочной железы размером до 12 мм. В головке железы определяется два образования. Одно из них 7 мм, другое до 15 мм. Большее из образований локализуется на задней поверхности головки в непосредственной близости от верхней брыжеечной вены.*

*Сцинтиграфия паращитовидных желез: признаки гиперфункционирующей правой нижней паращитовидной железы.*

*Селективная ангиография: в области хвоста поджелудочной железы визуализируются два округлых образования диаметром 24 и 16 мм. В области тела образование около 13 мм и в области головки около 10 мм в диаметре. Все образования слабо накапливают контрастное вещество. Исследование стимулированного забора крови в работе.*

*Заключение по сочетанному ангиографическому исследованию: отмечается повышение уровня ИРИ в 11,5 раз (с 33,3 до 379,7 мк/мл) и С-пептида в 2,4 раза (с 9,88 до 23,8 мк/мл) после стимуляции поперечной артерии поджелудочной железы. После стимуляции верхней брыжеечной и дистального отдела селезеночной артерии отмечается умеренное повышение ИРИ и С-пептида, после стимуляции гастродуоденальной артерии изменения уровня ИРИ и С-пептида не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о расположении источника гиперпродукции инсулина в теле и хвосте поджелудочной железы. Образования в головке поджелудочной железы вероятно являются нефункционирующими.*

*По результатам проведенного обследования пациента выявлен синдром МЭН-1. Органический гиперинсулинизм. Множественные нейроэндокринные инсулинпродуцирующие опухоли тела и хвоста поджелудочной железы. Нефункциональные нейроэндокринные опухоли головки поджелудочной железы. Первичный гиперпаратиреоз, смешанная форма. Аденома правой нижней паращитовидной железы. В связи с выраженной клинической картиной гипогликемической болезни первым этапом решено выполнить операцию по поводу органического гиперинсулинизма.*

*От 04.10.2010 выполнена операция – дистальная резекция поджелудочной железы. При ревизии: в теле поджелудочной железы по нижнему краю опухолевое образование мягко-эластической консистенции, размером 12x12x10 мм. В дистальном отделе хвоста поджелудочной железы – два бугристых опухолевых образования плотно-эластической консистенции, размерами 3x2x1,5 см и 2x1x1 см. В головке железы пальпаторно опухоль не обнаруживается. При ИОУЗИ: вся ткань поджелудочной железы неоднородная, в области тела и*

хвоста поджелудочной железы определяются вышеописанные гипозоногенные образования. В головке на фоне изменений ткани железы определяется три аденомы размерами от 4 до 6 мм. В этих условиях в связи с небольшим размером образований головки и отсутствием их функциональной активности (по данным АСЗК) решено ограничиться дистальной резекцией поджелудочной железы.

*Гистологическое исследование №8851/30853-62: опухоль тела ПЖ трабекулярного строения с некоторым преобладанием гиалинизированной стромы, особенно к центру узла. Окружена фиброзной псевдокапсулой. В окружающей ткани перидуктальный фиброз.*

*Иммуногистохимическое исследование: множественные нейроэндокринные опухоли тела и хвоста поджелудочной железы: высокодифференцированная нефункционирующая РР-опухоль тела неопределенной степени злокачественности, Ki67=1,2% (G1 в соответствии с рекомендациями ENETS) и 3 высокодифференцированные инсулиномы хвоста поджелудочной железы, Ki67=1,8%, (G1 в соответствии с рекомендациями ENETS).*

*Послеоперационный период протекал гладко. Швы сняты, рана зажила первичным натяжением. Выписан в удовлетворительном состоянии. При контрольном обследовании через 3 года после операции - состояние удовлетворительное, данных за рецидив органического гиперинсулинизма не получено. Функционально неактивные НЭО головки ПЖ - прежних размеров, спустя 3 года после операции.*

Следующий клинический пример демонстрирует необходимость выполнения панкреатэктомии, как альтернативного варианта органосберегающим методам лечения, при множественном поражении поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1.

*Пациент Н., 28 лет, на момент поступления жалоб не предъявлял.*

*История заболевания: в 2004 году находился в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с диагнозом: «пролактинома гипофиза». С 2003 года больного беспокоило нарушение зрения (ограничение поля зрения правого глаза и диплопия), также при обследовании была выявлена гиперпролактинемия. В апреле 2004 г.*

выполнена операция: трансназальное удаление аденомы гипофиза, послеоперационное течение гладкое. Гистологическое исследование № 2072/04/04: аденома гипофиза с эозинофильными митозами. После операции больной получал достинекс, на фоне приема которого уровень пролактина крови оставался в пределах нормальных значений. С сентября 2010 года после самостоятельной отмены препарата уровень пролактина увеличился до 30.77 нг/мл (N до 18). При обследовании в ПМГМУ им. И.М. Сеченова, в 2011 году выявлен синдром множественной эндокринной неоплазии I типа, первичный гиперпаратиреоз, аденомы нижних паращитовидных желез, множественные нефункционирующие нейроэндокринные опухоли головки и хвоста поджелудочной железы, пролактинемия. Учитывая большие размеры образований поджелудочной железы (>2см), пациенту выполнена пункционная биопсия опухоли головки поджелудочной железы для морфологического исследования. При гистологическом исследовании № 11749/50-2011: фрагменты фиброзной ткани с небольшими комплексами нейроэндокринной опухоли, расположенными в гиалинизированной строме, небольшой фрагмент ткани поджелудочной железы. При ИГХ исследовании клетки опухоли экспрессируют синаптофизин и хромагрин А и не экспрессируют гормоны – инсулин, глюкагон, соматостатин, гастрин. Ki67 экспрессируют единичные ядра, но из-за небольшого числа клеток в препаратах индекс, вероятно, не превышает 2%. Заключение: нефункционирующая нейроэндокринная опухоль, вероятнее всего G1.

Учитывая низкий потенциал злокачественности, отсутствие клинических проявлений, а также наследственную природу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы принято решение о динамическом наблюдении. При обследовании в 2013 г. по месту жительства выявлено увеличение размеров образования головки поджелудочной железы.

В мае 2014 вновь поступил в клинику факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко для дообследования и лечения.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования:

*Общий анализ крови: Нв 139 г/л, эритроц. 4,71 млн/мл, лейкоц. 7,4 тыс/мл. нейтрофилы 51%, лимфоциты 46,9%, моноциты 2,1%, тромбоциты 266 тыс/мл.*

*Коагулограмма: АЧТВ – 54.4 сек; концентрация фибриногена 5.38 г/л*

*Общий анализ мочи в пределах нормы.*

*Биохимический анализ крови: АСТ 28.3 ед/л; АЛТ 32.9 ед/л; мочевины 3.21 ммоль/л, общ. билирубин 13,33 ммоль/л; прямой билирубин 4.25 мкмоль/л.*

*Гормональный профиль крови: общий Т4 5,31 мкг/дл (4,8-11,7); Т4 свободный 0,91 нг/дл (0,7-1,5), ТТГ 1,8666 мкМЕ/мл (0,35-5,5), Пролактин 56,41 нг/дл (2,1-18,0), Паратгормон 140.2 нг/мл (15-65).*

*ЭГДС: явления дуоденита. Эрозивный рефлюкс – эзофагит.*

*МСКТ органов брюшной полости: поджелудочная железа, нормальных размеров и формы, дольчатого строения. Контуры железы четкие, структура однородная, плотность обычная. В головке определяется образование округлой формы с ровными четкими контурами неоднородной структуры размерами 27x30x33мм, интенсивно неравномерно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу. В головке поджелудочной железы, несколько ниже вышеописанного образования, определяется образование округлой формы с нечеткими контурами неоднородной структуры размерами 16x18x20мм, неравномерно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу. Аналогичное образование определяется в хвосте поджелудочной железы размерами 25x18x23мм. Окружающая жировая клетчатка не изменена. Со стороны остальных органов - патологии не выявлено. Заключение: нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.*

*МРТ гипофиза: данных за аденому гипофиза не получено.*

*Учитывая расположение опухолей во всех отделах ПЖ и увеличение их в размерах, при динамическом наблюдении, а также бессимптомное течение первичного гиперпаратиреоза, первым этапом 20.05.2014, решено выполнить операцию на ПЖ в объеме панкреатэктомии (интраоперационно: после вскрытия сальниковой сумки и мобилизации головки поджелудочной железы, установлено, что головка поджелудочной железы увеличена до 6x5 см, в толще пальпируются*

множественные опухоли. В теле и хвосте поджелудочной железы дополнительно определяются две опухоли 2 и 1 см в диаметре. При ИОУЗИ: вся ткань поджелудочной железы неоднородная, в области головки определяется две опухоли 3,5 и 2,5 см в диаметре. В теле гипэхогенное образование до 2 см, в хвосте – 2 образования по 1 см и одно 3 мм в диаметре).

*Гистологическое исследование № 4010/28596-10(15):*

*Опухоль №1: высокодифференцированная нефункционирующая НЭО головки ПЖ G2 (Ki 67 – 4%).*

*Опухоль № 2: высокодифференцированная нефункционирующая НЭО головки ПЖ, G2 (Ki 67 – 4.2%).*

*Опухоль № 3: высокодифференцированная нефункционирующая соматостатин-экспрессирующая НЭО головки ПЖ, G1 (Ki 67 – 2%).*

*Опухоль № 4: высокодифференцированная нефункционирующая глюкагон-экспрессирующая НЭО тела ПЖ, G2 (Ki 67 – 1.5%).*

*Опухоль № 5: высокодифференцированная нефункционирующая глюкагон-экспрессирующая НЭО тела ПЖ, G2 (Ki 67 – 1.5%).*

*Опухоль № 6: высокодифференцированная инсулин-продуцирующая НЭО хвоста ПЖ, G2 (Ki 67 – 8.5%).*

*Опухоль № 7: высокодифференцированная инсулин-продуцирующая НЭО хвоста ПЖ, G2 (Ki 67 – 7%).*

*Опухоль № 8: высокодифференцированная нефункционирующая НЭО хвоста ПЖ, G1 (Ki 67 – 1%).*

*Таким образом установлен клинический диагноз: синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Две высокодифференцированные нефункционирующие нейроэндокринные опухоли головки поджелудочной железы, G2. Высокодифференцированная нефункционирующая соматостатин-экспрессирующая нейроэндокринная опухоль головки поджелудочной железы, G1. Высокодифференцированная нефункционирующая глюкагон-экспрессирующая нейроэндокринная опухоль тела поджелудочной железы, G2. Две высокодифференцированные инсулин-продуцирующие нейроэндокринные опухоли*

хвоста поджелудочной железы, G2. Высокодифференцированная нефункционирующая нейроэндокринная опухоль хвоста поджелудочной железы, G1. Первичный гиперпаратиреоз. Гиперплазия паращитовидных желез; костная форма. Гиперпролактинемия. Состояние после удаления пролактиномы гипофиза (2004).

Послеоперационный период осложнился массивной тромбоэмболией обоих стволов легочной артерии. На фоне комплексной консервативной терапии состояние больного стабилизировалось. Дыхание самостоятельное, аускультативно без отрицательной динамики. SaO<sub>2</sub> – 99%. Гемодинамические показатели нормализованы.

От 31.05.14 отмечено желудочно-кишечное кровотечение, пациенту была выполнена экстренная операция - релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, регепатикоеюноанастомия в связи с диагностированной несостоятельностью гепатикоеюноанастомоза. На момент операции данных за продолжающееся кровотечение нет.

Дальнейший послеоперационный период без осложнений. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты. Пациент переведен на самостоятельное питание, уровень гликемии от 4 до 10 ммоль/л, корригируемый введением инсулина. Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога для подбора инсулинотерапии. При контрольном обследовании спустя 4 года после операции - состояние пациента удовлетворительное, данных за рецидив основного заболевания не получено. Пациент получает заместительную терапию инсулином, уровень глюкозы крови колеблется от 6 до 10 ммоль/л. Экзокринную недостаточность купирует приемом креона 25-40 тыс. ед x 4 р/д во время приема пищи.

Резюмируя вышеописанное клиническое наблюдение, мы приходим к выводу, что при множественных функционально активных НЭО различных отделов ПЖ, а также нефункционирующих НЭО размерами более 2 см показано выполнение панкреатэктомии. Данное вмешательство исключает развитие панкреонекроза, панкреатогенного перитонита, аррозионного внутрибрюшного

кровотечения и других осложнений, обусловленных выраженной травматизацией ткани поджелудочной железы при множественных поражениях. По данным литературы отмечается снижение летальности, после панкреатэктомии, в 3 раза по сравнению с ПДР, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы ПЖ [13]. Однако, в послеоперационном периоде необходим пожизненный прием препаратов, восполняющих экзокринную и эндокринную недостаточность ПЖ.

Следует заключить, по данным литературы, частота ранних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении НЭО ПЖ составляет от 25 до 70%, летальность - 7% [10,18]. В результате нашего исследования, частота осложнений и летальность, в обеих группах пациентов, составили 30% и 4,5% соответственно. Наиболее частым осложнением при операциях на поджелудочной железе по поводу НЭО, по данным различных авторов (Lee L. 2012, Gratian L. 2014, Regenat N., 2016) является панкреатическая фистула, что приводит к увеличению послеоперационного койко-дня и повышению материальных затрат на лечение пациента. В результате нашего исследования частота формирования послеоперационных панкреатических фистул составила 6%, причем подавляющее большинство свищей представлено типом А (ISGPF 2005).

Также стоит отметить, по данным Suzanne M.I., Brock J.L., et al., (2012 г) у пациентов с НЭО ПЖ в рамках наследственных синдромов (множественное поражение) - риск осложнений, в т.ч. образование свищей ПЖ в раннем послеоперационном периоде в 1,5 раза выше чем у пациентов со спорадическими опухолями. В нашем исследовании в группе пациентов с МЭН-1 частота послеоперационных осложнений ниже, чем в группе больных со спорадическими НЭО поджелудочной железы и составляет 17% и 33% соответственно. Это, вероятнее всего, обусловлено тем, что мы придерживаемся органосберегающей тактики при множественном поражении и выполняем селективное удаление клинически значимых, функционально активных образований, а также нефункционирующих опухолей размерами  $>2$  см в диаметре в связи с

повышенным потенциалом злокачественности и компрессией окружающих структур.

Для точной топической диагностики и идентификации функционально активных НЭО, у больных с синдромом МЭН-1, принципиально выполнять сочетанное ангиографическое исследование и артерио-стимулированный забор крови. Во время операции, обязательным является интраоперационное ультразвуковое исследование, что позволяет уменьшить травму ПЖ во время мобилизации и поиска интересующих опухолей. При множественных опухолях, к снижению частоты послеоперационных осложнений приводит выполнение панкреатэктомии. Немаловажным фактором является профилактика панкреатита на интра- и постоперационном этапах.

#### **4.2. Обсуждение отдаленных результатов**

Частота прогрессии и рецидива заболевания в контрольной группе пациентов (больные со спорадическими НЭО ПЖ) составила 2%. Рецидив отмечен у одного (1%) пациента с дифференцировкой опухоли grade 2, а прогрессия выявлена, также, у 1 (1%) больного с дифференцировкой опухоли grade 3. Безрецидивная пятилетняя выживаемость – 94%.

Прогрессия и рецидив заболевания в основной группе больных (пациенты с НЭО ПЖ в рамках МЭН-1) составили 7,5%. Рецидив отмечен у одного (2,5%) пациента с дифференцировкой опухоли grade 2, а прогрессия у 2 (5%) больных с дифференцировкой опухолей grade 1 и grade 2. Безрецидивная пятилетняя выживаемость – 97%.

Общая пятилетняя выживаемость статистически не отличается в контрольной и основной группах пациентов и составляет 100% и 99% соответственно.

По данным литературы, прогрессия заболевания за пятилетний период наблюдения, после хирургического лечения пациентов с НЭО ПЖ в рамках синдрома МЭН-1 колеблется от 6 до 22% и проявляется отдаленным метастазированием [122,132].

Сахарный диабет в отдаленном периоде среди пациентов основной группы развился у 4 (10%) пациентов. Причем у двух в стадии декомпенсации и у двух в стадии субкомпенсации. В контрольной группе больных декомпенсированный сахарный диабет, требующий заместительной терапии инсулином, зарегистрирован у 2 (2%) пациентов. Субкомпенсированный сахарный диабет был выявлен после дистальной резекции хвоста ПЖ. Сахарный диабет в стадии декомпенсации, как в основной, так и в контрольной группах, был обнаружен среди больных, перенесших субтотальную дистальную резекцию ПЖ и панкреатэктомию. Несмотря на панкреатическую мальабсорбцию и развитие сахарного диабета, отдаленные результаты после тотальной панкреатэктомии по поводу доброкачественных опухолей (в т.ч. нейроэндокринных) следующие: 1-, 3-, 5- и 7-летняя выживаемость (по данным Hazem M Zakaria, John A Stauffer от 2016 г) составляет 84%, 82%, 79,5% и 75,9% соответственно. Экзокринная и эндокринная недостаточность, в настоящее время, удовлетворительно купируется медикаментозной заместительной терапией.

Для сравнения полученных нами данных с данными мировой литературы выбрано исследование Sallinen V.J., Le Large T., et al. 2017 г. В рамках мультицентрового исследования, авторы за 15-летний период проанализировали отдаленные результаты хирургического лечения 210 пациентов, по поводу спорадических нефункционирующих нейроэндокринных опухолей ПЖ размерами менее 2 см. Возраст пациентов колебался в пределах 55-68 лет, медиана - 60. Локализация опухолей: головка - у 63 (30%) пациентов; тело - у 81 (38,6%); хвост - у 66 (31,4%) пациентов. Множественные поражения отмечены у 5 (2,4%) пациентов. Степень дифференцировки опухолей: grade 1 - 162 (81%); grade 2 - 37 (18,5%); grade 3 - 1 (0,5%). Виды выполненных хирургических вмешательств: ПДР - 27 (12,8%); дистальная субтотальная резекция ПЖ - 19 (9%); дистальная резекция ПЖ - 94 (44,8%); энуклеация - 70 (33,3%).

Результаты общей 1-, 3-, и 5-летней выживаемости составили 99%, 97,5% и 96,2% соответственно. Один пациент с опухолью grade 3 умер от метастазов первичной опухоли. У трех пациентов причина смерти не была связана с НЭО ПЖ и у одного

пациента причину смерти установить не удалось. Безрецидивная 1-, 3-, и 5-летняя выживаемость составила 96%, 94% и 94% соответственно. У 11 (5,9%) пациентов прогрессия/рецидив зарегистрирован в период с 6 по 28 месяцы после операции, медиана равна 8. Наиболее распространенной локализацией рецидива была печень - 5 пациентов; затем регионарные лимфатические узлы - 2 пациента и у 2 пациентов рецидив проявился метастазами в легких. У двух пациентов отмечена прогрессия заболевания. В связи с этим, 4 из 11 пациентов выполнено удаление метастазов. Безрецидивная выживаемость была схожа среди пациентов, которым выполнены органосберегающие и стандартные резекционные вмешательства.

В заключении стоит отметить, что данные нашего исследования, незначительно отличаются от данных мировой литературы. Однако, следует учитывать тот факт, что в нашей работе у 37 (24%) пациентов размеры опухоли  $\geq 2$  см, а множественные опухоли ПЖ установлены у 32 (20%) пациентов. Также у 40 (26%) больных диагностирован синдром МЭН-1, в рамках которого, в ПЖ обнаружены 15 глюкагоном и 2 гастриномы, которые по данным Fendrich et al 2007, Castro et al 2011 обладают высоким потенциалом злокачественности и метастазирования, а следовательно неблагоприятным прогнозом по сравнению с другими видами нейроэндокринных опухолей.

Необходимо также подчеркнуть, что у пациентов с НЭО ПЖ ассоциированных с синдромом МЭН-1 мы являемся сторонниками органосберегающих вмешательств, аргументируя это тем, что опухоли имеют множественный характер роста и более доброкачественное течение по сравнению со спорадическими. Второй, немаловажной, особенностью данных образований является малый размер, 90% опухолей менее 2 см в диаметре, и генетически детерминированная тенденция к возникновению новых новообразований. В связи с этим мы выполняем удаление всех функционально активных НЭО ПЖ, проявляющихся клинически, а также нефункционирующих опухолей размером более 2 см в диаметре. Все остальные образования подвергаем динамическому наблюдению даже при множественном поражении, т.к. это позволяет уменьшить риск осложнений после хирургического вмешательства и не снижает качество

жизни пациентов, связанное с эндо- и экзокринной недостаточностью, при выполнении обширных резекционных вмешательств при множественном поражении.

## 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 [152]. Также необходимо учитывать, что все НЭО ПЖ обладают злокачественным потенциалом [29]. При этом, низкодифференцированные НЭО ПЖ grade 3 характеризуются более тяжелым и агрессивным течением, и неудовлетворительным прогнозом лечения [182]. При НЭО ПЖ в рамках синдрома МЭН-1 имеются некоторые особенности клинического течения, в отличие от спорадических: опухоли чаще возникают в молодом возрасте, характеризуются мультифокальным ростом, небольшими размерами (1-2 см), более доброкачественным течением в зависимости от типа опухоли (потенциал злокачественности нефункционирующих опухолей равен 78%, гастрином – 60%, инсулином – 16%), а также более высокой частотой рецидива после хирургического лечения [77,157].

Несмотря на отличительные клинические симптомы гормональной гиперпродукции опухолью, синдромная и топическая диагностика функционирующих НЭО часто оказывается затруднительной. Пациенты с функционально неактивными НЭО ПЖ, как правило, предъявляют неспецифические жалобы (боль/дискомфорт в верхних отделах живота, слабость, тошнота), что ведет к несвоевременной постановке диагноза. Так, согласно нашим данным, у пациентов с гормонально-активными опухолями, средняя продолжительность заболевания НЭО ПЖ от момента появления жалоб до установления точного диагноза составила  $46 \pm 6$  и  $40 \pm 7$  месяцев, в основной и контрольной группах соответственно.

В нашем исследовании у 90% пациентов с синдромом МЭН-1 и 87% больных со спорадическими опухолями, все НЭО ПЖ были представлены инсулиномами. Наиболее частыми клиническими проявлениями органического гиперинсулинизма у больных с инсулинпродуцирующей опухолью были слабость, потливость, дрожь в теле, приступы спутанности и нарушения сознания, а также у

всех пациентов с инсулиномой отмечалось снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак.

Относительно топической диагностики, мы провели сравнительный анализ чувствительности основных методов инструментальной диагностики НЭО ПЖ, таких как УЗИ, МСКТ, АСЗК, ЭУЗИ. Который показал, что наибольшей чувствительностью при спорадических опухолях на дооперационном этапе обладает ЭУЗИ (92%), однако при множественных опухолях, в рамках синдрома МЭН-1, чувствительность снижается до 80%. При выявлении функционально активных опухолей, вне зависимости от размера, наибольшая чувствительность отмечена при сочетанном ангиографическом исследовании и АСЗК, более 92% при спорадических и множественных опухолях, в т.ч. в рамках синдрома МЭН-1.

В настоящее время единственным, потенциально-радикальным методом лечения локализованных либо местно-распространенных НЭО ПЖ является хирургический [143]. Нами, хирургическое лечение проведено 114 пациентам со спорадическими нейроэндокринными опухолями ПЖ (контрольная группа) и 40 больным с НЭО ПЖ ассоциированных с синдромом МЭН-1 (основная группа).

В контрольной группе больных энуклеация опухоли выполнена 57 больным (50%), дистальная резекция – 46 (39%), МВА – 6 (5%), ПДР – 3 (3%), резекция головки ПЖ с наложением панкреатоеюноанастомоза – 1 (1%), энуклеация опухоли головки ПЖ в сочетании с дистальной резекцией – 1 (1%). В основной группе больных энуклеация выполнена 21 больным (48%), дистальная резекция – 16 (37%), панкреатэктомия – 2 (4%), ПДР – 1 (2%), МВА – 1 (2%).

На выбор характера операции в обеих группах пациентов влияли локализация опухоли в ПЖ, ее размер, взаимосвязь с прилежащими органами, глубина расположения опухоли в толще железы, ее соотношение с главным панкреатическим протоком, верхними брыжеечными и селезеночными сосудами.

У одного пациента контрольной группы, с клинико-лабораторной картиной инсулиномы, во время первой операции (оперирован в другом лечебном учреждении), визуально и пальпаторно, точную локализацию опухоли установить не удалось, а по данным предоперационного МРТ было выявлено образование в

хвосте поджелудочной железы. В связи с чем была выполнена неоправданная резекция хвоста ПЖ, однако в послеоперационном периоде клиническая картина органического гиперинсулинизма не регрессировала. При повторной операции в нашей клинике, мы выполнили ИОУЗИ и выявили опухоль в головке ПЖ, с последующей энуклеацией. В подобных ситуациях, наш опыт показал необходимость применения ИОУЗИ в сочетании с интраоперационной бидигитальной пальпацией (по нашим данным, чувствительность методов при МЭН-1 равна 91% и 88% соответственно), для выявления точного расположения опухоли, определения расстояния до главного панкреатического протока и селезеночных сосудов, что также подтверждают данные других исследователей [183,185].

В раннем послеоперационном периоде, в контрольной группе пациентов, осложнения развились у 38 (34%) больных. Самым частым послеоперационным осложнением был деструктивный панкреатит, развившийся у 36 больных (32%), на фоне которого у 6 (5%) пациентов сформировался абсцесс брюшной полости, перфорация задней стенки желудка – у 1 больного (1%). Свищи ПЖ отмечены у 8 больных (7%). Панкреатические фистулы в 9% наблюдений отмечены после энуклеации опухоли, в 4% случаев после дистальной резекции ПЖ и в 25% наблюдений после ПДР. ТЭЛА установлена у одного (1%) пациента.

В 2 случаях (2%), на фоне деструктивного панкреатита с развитием панкреонекроза, и в одном (1%) наблюдении, на фоне аспирационной пневмонии, зарегистрирована смерть пациентов. Летальность в контрольной группе составила 3%.

В связи с послеоперационными осложнениями, 7 больным (6%) проведена релапаротомия. Минимально инвазивные процедуры под контролем методов лучевой и ультразвуковой диагностики выполнены в послеоперационном периоде 18 (16%) пациентам.

В основной группе пациентов в раннем послеоперационном периоде осложнения развились у 8 (17%) пациентов, которые, как и в контрольной группе больных, в большинстве случаев представлены деструктивным панкреатитом, на

фоне которого у 2 больных сформировались абсцессы брюшной полости, у 4 пациентов панкреонекроз, из которых в одном наблюдении с флегмоной забрюшинной клетчатки. Также на фоне деструктивного панкреатита у 1 пациента отмечено желудочно-кишечное кровотечение, а у другого перфорация полого органа.

Летальность в основной группе составила 10%, причиной которой являлись панкреонекроз с развитием инфекции, перитонита и последующей полиорганной недостаточности или арозийным кровотечением.

По нашим данным, в контрольной группе пациентов, минимальное количество осложнений отмечено после дистальной резекции ПЖ – 24% (в 11 случаях из 46 операций). В 9 из 11 наблюдениях осложнения представлены деструктивным панкреатитом, в двух остальных - абсцессом брюшной полости и ТЭЛА). Согласно Clavien-Dindo: II тип – у 1 (3%) пациента с ТЭЛА; IIIa – у 9 (20%) с деструктивным панкреатитом и абсцессом брюшной полости; IIIb – у 1 (3%) больного дефектом задней стенки желудка на фоне деструктивного панкреатита. У двух (8%) пациентов, сформировались панкреатические свищи, тип А, которые были ликвидированы проведением консервативной терапии.

Наибольший процент осложнений зафиксирован – после ПДР, что составило 75%. У одного больного после ПДР в раннем послеоперационном периоде отмечен деструктивный панкреатит с панкреатическим свищем типа А, осложнения успешно устранены проведением консервативной терапии. У двух других пациентов, после ПДР, развился деструктивный панкреатит и несостоятельность панкреатоеюноанастомоза, что привело к развитию перитонита с последующей полиорганной недостаточностью, и летальным исходам.

После энуклеации опухоли, осложнения отмечены у 42% больных (24 случаев на 57 хирургических вмешательств). Все осложнения представлены деструктивным панкреатитом, среди которых у 5 пациентов с развитием абсцесса брюшной полости. По Clavien-Dindo: II тип – у 7 (12%) пациентов; IIIa – 10 (17%) пациентов, у которых сформировался абсцесс брюшной полости на фоне деструктивного панкреатита; IIIb – 6 (10%) больных, у которых из-за

панкреонекроза развился ферментативный перитонит, флегмона забрюшинной клетчатки, и в одном наблюдении перфоративная язва двенадцатиперстной кишки.

Послеоперационные фистулы, в контрольной группе пациентов, после энуклеации опухоли составили 9% (5 пациентов), из которых тип А - 7% (4 пациента), тип В - 2% (1 пациент). Все свищи устранены с помощью консервативных методов лечения, в том числе путем введения фибринового клея в свищевой ход.

У пациентов после микроволновой абляции, а также после энуклеации опухоли из головки ПЖ в сочетании с дистальной резекцией – осложнений не отмечено.

В основной группе больных, наибольшее количество осложнений зарегистрировано после панкреатэктомии – 100% (на 2 выполненные операции).

После двух произведенных панкреатэктомий, у одного пациента развилась клинично-инструментальная картина язвенного желудочно-кишечного кровотечения и несостоятельности гепатикоеюноанатомоза, у другого – множественные перфорации стенки тонкой кишки из-за ишемии. В обоих случаях осложнения устранены путем полостных хирургических вмешательств, что соответствует типу осложнений IIIb по классификации Clavien-Dindo.

После энуклеации опухоли головки ПЖ в сочетании с дистальной резекцией, также отмечено 100% осложнений (на 3 выполненные операции). У всех больных в раннем послеоперационном периоде отмечен деструктивный панкреатит с абсцедированием. В двух наблюдениях, несмотря на повторные лапаротомии, санацию и дренирование брюшной полости зарегистрированы летальные исходы от панкреонекроза и аррозионного кровотечения из верхних брыжеечных сосудов. Одному пациенту успешно выполнено пункционное дренирование жидкостного скопления в сальниковой сумке и флегмоны забрюшинной клетчатки под контролем УЗИ, с последующим выздоровлением. Согласно Clavien-Dindo, у 1 (33%) больного, развившиеся осложнения относятся к типу IIIa, у двух (66%) других к V типу.

После дистальной резекции ПЖ осложнения отмечены у 17% пациентов (3 осложнения на 17 операций). Все осложнения были представлены деструктивным панкреатитом, на фоне которого, отмечено скопление жидкости в сальниковой сумке, сопровождающееся субфебрильной лихорадкой. Все осложнения отнесены к типу IIIa по Clavien-Dindo.

Наименьший процент осложнений в основной группе пациентов зарегистрирован после энуклеации опухоли: на 21 хирургическое вмешательство – 2 (9%) осложнения, которые были представлены деструктивным панкреатитом с формированием абсцесса брюшной полости, IIIa тип по Clavien-Dindo. Однако, в этой когорте из 21 оперированного пациента, зафиксировано 2 (9%) летальных исхода, V тип осложнений по Clavien-Dindo.

В основной группе больных, такие вмешательства как ПДР и МВА, осложнениями не сопровождались.

Наши результаты по осложнениям хирургического лечения НЭО ПЖ отличаются от данных других авторов. Так, по мнению Crippa S. et al. (2012) большее количество осложнений отмечено после энуклеации опухоли [148]. Среди факторов, приводящих к росту частоты послеоперационных осложнений, относятся: отсутствие точной топической диагностики опухоли и тесное прилегание к ГПП [14].

Анализируя полученные нами данные, как в основной (пациенты с МЭН-1), так и в контрольной группе (пациенты со спорадическими опухолями) больных при выполнении энуклеации опухоли из различных отделов железы, у пациентов основной группы с расстоянием 1-2 мм от опухоли до ГПП осложнения развивались реже (28%), по сравнению с теми, у которых расстояние от опухоли до ГПП было 3 мм и более – 40%. Однако, у пациентов, с расположением опухоли в 1-2 мм до ГПП, тяжесть осложнений была выше: IIIa, V тип против II, IIIa по Clavien-Dindo. Панкреатических свищей в основной группе пациентов после энуклеации опухоли не наблюдали. В контрольной группе больных, после энуклеации опухоли с расстоянием 1-2 мм и 3 мм и более до ГПП, частота послеоперационных осложнений была практически равной и составила 54% и

49% соответственно. Процент панкреатических свищей после энуклеации, при расстоянии от опухоли до ГПП 1-2 мм, был эквивалентным при расстоянии 3 мм и более от опухоли до протоковых структур, и составил 11% соответственно. На наш взгляд, для минимизации повреждения протоковых структур, необходима точная топическая диагностика опухоли относительно протоковых и сосудистых структур, а также прецизионное выделение образования, при тесном прилегании к ГПП. Для этих целей необходимо ограниченное и более аккуратное использование оборудования, создающего коагуляционный/коаптационный эффект, и в последующем термическое повреждение протоковых структур.

Учитывая отсутствие разработанного алгоритма хирургического лечения пациентов с МЭН-1, многим пациентам, неоправданно выполняются травматичные хирургические вмешательства. В связи с этим, необходимо разработать алгоритм хирургического лечения данной категории больных, что позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также качество жизни больных. При одновременном поражении нескольких органов мишеней (поджелудочная железа, паращитовидные железы, гипофиз), хирургическое лечение следует начинать с образований, наиболее угрожающих жизни пациента - гиперпродукция соответствующих гормонов, высокий потенциал злокачественности опухоли, компрессия окружающих структур. Также необходимо оценить тяжесть состояния пациента и методы коррекции соответствующих расстройств при МЭН-1 и сроки восстановления после хирургического вмешательства на определенном органе, в связи с выполнением того или иного вида операции. Для решения этого вопроса необходим мультидисциплинарный консилиум.

Ниже, на рисунках 8, 9 и 10 представлены алгоритмы хирургического лечения при наиболее распространенных поражениях органов мишеней (паращитовидные железы и поджелудочная железа) в рамках синдрома МЭН-1.

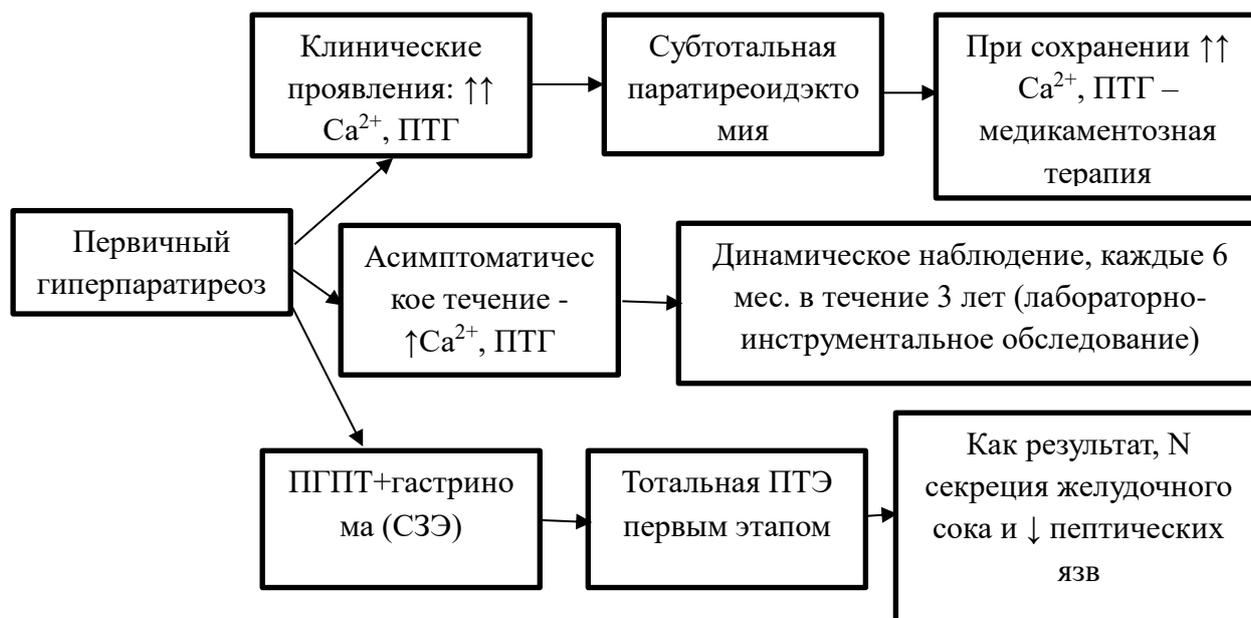


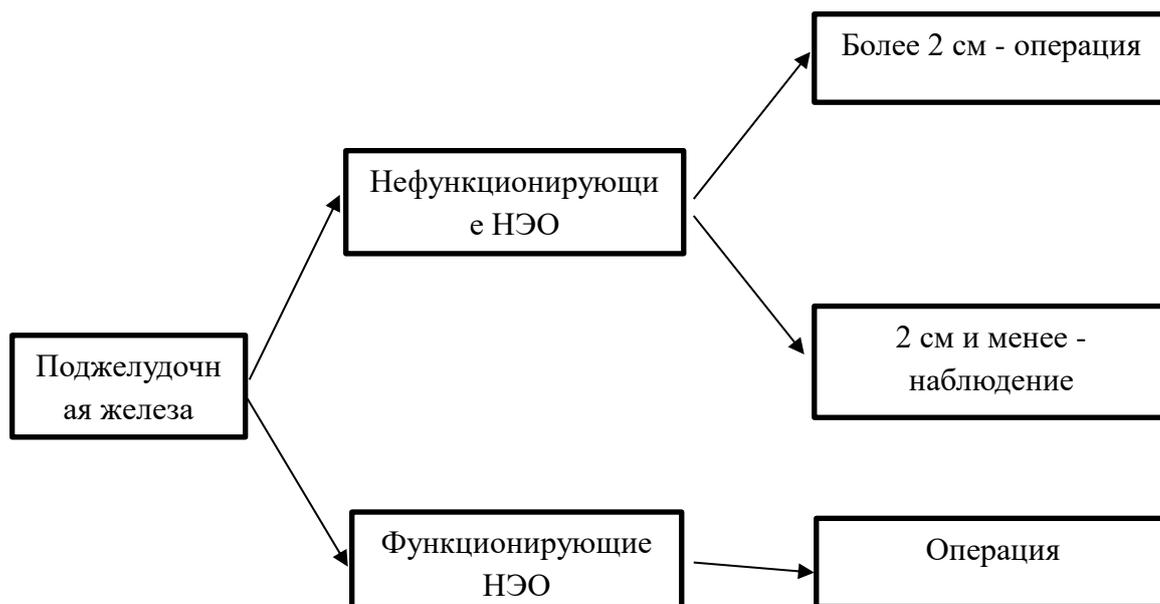
Рисунок 8. Алгоритм лечения при поражении паращитовидных желез в рамках синдрома МЭН-1

При клинически проявляющемся первичном гиперпаратиреозе в рамках МЭН-1, первым этапом следует выполнять субтотальную паратиреоидэктомию, т.к. данное вмешательство в 75% случаев приводит к устранению нежелательной клинической симптоматики, связанной с повышенным уровнем ионизированного кальция и паратгормона. При неэффективности хирургического лечения, следует рассмотреть вопрос о лекарственной терапии кальцимиметиками, поскольку современные препараты данной группы способны нормализовать показатели ионизированного кальция и ПТГ крови, а также обладают минимальным количеством побочных эффектов. При асимптоматическом течении ПГПТ необходимо динамическое наблюдение: исследование уровня общего и ионизированного кальция крови, ПТГ, выполнение УЗИ, сцинтиграфии паращитовидных желез с интервалом 6 месяцев. В случае рецидива, при неэффективности УЗИ и сцинтиграфии, необходимо применять методы исследования с более высокой разрешающей способностью – МРТ, ПЭТ/КТ с метионином.

При симультанном поражении: ПГПТ в сочетании с гастриномой поджелудочной железы, как и при других НЭО ПЖ (за исключением инсулиномы), хирургическое лечение предпочтительно начинать с паратиреоидэктомии, т.к. это приводит к нормализации сывороточного кальция и,

как следствие, к снижению уровня гастрина крови и уменьшению клинических проявлений синдрома Золлингера-Эллисона, что в свою очередь, позволяет снизить хирургическую агрессию на ПЖ. Также, период восстановления пациентов, после операции на паращитовидных железах короче, чем у пациентов, оперированных по поводу патологии поджелудочной железы.

Единственным потенциально эффективным методом лечения является хирургический. По нашему мнению, он должен применяться как при функционально-активных, так и при нефункционирующих опухолях. Выбор пациентов для хирургического лечения должен быть основан на таких критериях как гормональная активность опухоли, стадия процесса, расположение опухоли и ассоциация с синдромом МЭН-1. На рисунке 9 отображен алгоритм хирургического лечения пациентов с НЭО ПЖ в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа.



*Рисунок 9. Показания к хирургическому лечению при НЭО поджелудочной железы в рамках синдрома МЭН-1*

С нашей точки зрения, при нефункционирующих опухолях поджелудочной железы размером до 2 см включительно (размер выбран относительно условно) возможно динамическое наблюдение, рост образований отмечен лишь у 2% больных, что потребовало хирургического лечения.

Функционально-активные НЭО ПЖ подлежат удалению, в независимости от размера, т.к. сопровождаются соответствующей клинической симптоматикой, которая приводит к резкому снижению качества жизни пациента, а порой и к летальным исходам. Так при инсулиномах ПЖ показано хирургическое лечение, как при спорадических случаях, так и в рамках МЭН-1, т.к. по нашим наблюдениям, более чем в 90% случаев отмечена безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов. Так при гастриноме ПЖ в рамках МЭН-1 и размере опухоли <2 см – хирургическое лечение не показано, т.к. 15-летние показатели общей выживаемости равны 100% [201] и при опухолях 2-2,5 см в диаметре оправдано выполнение энуклеации, как альтернатива резекционным вмешательствам, характеризующимся большим процентом послеоперационных осложнений. Остальные НЭО, такие как ВИПома, глюкагонома, соматостатинома, несмотря на их невысокую распространенность, должны подвергаться хирургическому лечению, в независимости от размера, т.к. обладают высоким потенциалом злокачественности.

Объем хирургического лечения должен быть следующим:

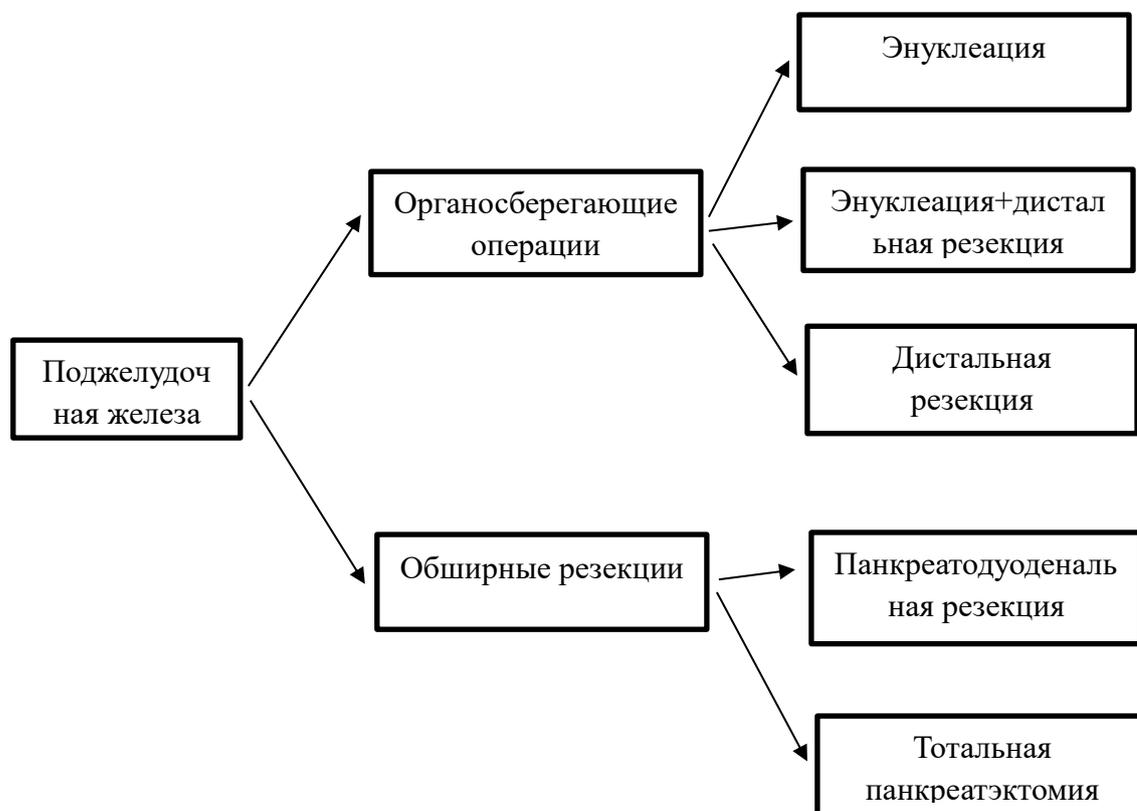


Рисунок 10. Алгоритм хирургического лечения НЭО поджелудочной железы ассоциированных с синдромом МЭН-1. (пояснения далее в тексте)

1. Энуклеация: а) при функционирующих НЭО (grade 1, grade 2); б) при нефункционирующих НЭО  $\leq 2$  см; в) расстояние до ГПП  $\geq 1$  мм. Объем лимфодиссекции зависит от типа опухоли<sup>13</sup>.

2. Панкреатодуоденальная резекция: при НЭО головки ПЖ, прилежащих к протоковым структурам (менее 1 мм до ГПП) или с признаками инвазивного роста, а также в случае повреждения ГПП при попытке энуклеации.

3. Дистальная резекция ПЖ: при НЭО тела и/или хвоста ПЖ, прилежащих к протоковым структурам (менее 1 мм до ГПП) или с признаками инвазивного роста.

4. Дистальная резекция ПЖ: при функционально активных НЭО любого размера (в т.ч. множественные) или при нефункционирующих НЭО  $> 2$  см с локализацией в теле и хвосте поджелудочной железы в сочетании с множественными нефункционирующими НЭО головки ПЖ  $\leq 1$  см.

5. Тотальная панкреатэктомия: а) при множественных НЭО, расположенных во всех отделах железы и проявляющихся клинически; б) вне зависимости от размера опухолей, если есть признаки инвазивного роста в двух и более отделах поджелудочной железы.

6. Дистальная резекция ПЖ в сочетании с энуклеацией – при множественных НЭО тела и хвоста ПЖ (функционирующие и нефункционирующие  $\geq 2$  см), в сочетании с единичными (функционирующими и нефункционирующими  $\leq 2$  см) НЭО головки ПЖ. Лимфодиссекция в обязательном порядке при опухолях с высоким потенциалом злокачественности, с признаками инвазивного роста, при наличии метастазов.

7. При нефункционирующих НЭО ПЖ, размером  $\leq 2$  см возможно динамическое наблюдение. По нашим данным, рост образования отмечен у 2 (5%) пациентов, что потребовало хирургического лечения.

---

<sup>13</sup> При инсулиномах, выполняется при визуально увеличенных и/или пальпаторно измененных регионарных лимфатических узлах. При всех остальных НЭО в рамках МЭН-1 в обязательном порядке.

Подытоживая анализ работы, сложилась актуальная проблема диагностики и лечения НЭО ПЖ ассоциированных с синдромом МЭН-1. В большинстве случаев, при поражении поджелудочной железы, данная категория пациентов должна подвергаться хирургическому лечению. Динамическое наблюдение должно выполняться по строгим показаниям. Объем хирургического лечения определяется индивидуально для каждого пациента, квалифицированной, междисциплинарной командой специалистов. Учитывая высокий процент осложнений после операции на ПЖ, хирургическое лечение должно проводиться в специализированных центрах, с соответствующим лечебно-диагностическим оборудованием и опытными специалистами.

## Выводы

1. Непосредственные результаты хирургического лечения, в группе пациентов с НЭО ПЖ в рамках МЭН-1 оказались достоверно лучше, чем в группе пациентов со спорадическими НЭО ПЖ. Применение органосберегающих методов оперативного лечения при множественном поражении ПЖ в рамках МЭН-1, приводит к улучшению результатов лечения в раннем послеоперационном периоде. Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, в основной и контрольной группах составила 27% и 36% соответственно ( $P < 0,05$ );

2. Отдаленные результаты лечения, спустя пять лет после операции, статистически сопоставимы в обеих группах больных: общая и безрецидивная выживаемость в группе пациентов со спорадическими НЭО ПЖ составила 95% и 94% соответственно, против 100% и 97% среди пациентов с НЭО ПЖ в рамках МЭН-1 ( $P < 0,05$ ). Сахарный диабет в группе больных с МЭН-1, в отдаленном периоде, встречался достоверно чаще чем у пациентов со спорадическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы: 10% и 2% соответственно ( $P < 0,05$ ). Прогрессия заболевания выявлена у 6% пациентов из группы с МЭН-1, в то время как в группе больных со спорадическими опухолями, прогрессия отмечена в 1% наблюдении;

3. При мультифокальном поражении, в рамках МЭН-1, первым этапом показано удаление образований, наиболее угрожающих жизни пациента – гиперпродукция соответствующих гормонов, высокий потенциал злокачественности опухоли, компрессия окружающих структур. Нефункционалирующие НЭО ПЖ  $\leq 2$  см в диаметре подлежат динамическому наблюдению. По нашим данным, динамическое наблюдение за функционально неактивными опухолями ПЖ в рамках МЭН-1, характеризуется медленным ростом новообразований в течение пятилетнего периода, рост нефункционирующих опухолей отмечен у 2 (5%) пациентов;

4. Наилучшие результаты после энуклеации продемонстрированы при НЭО ПЖ с низким потенциалом злокачественности, размером опухолей  $< 2$  см в

диаметре, и находящихся на расстоянии 1 мм и более от главного панкреатического протока. Резекционные методики целесообразно выполнять при НЭО ПЖ более 2 см в диаметре, расположенных в непосредственной близости к главному панкреатическому протоку и мультифокальном поражении. При множественных опухолях различных отделов поджелудочной железы, возможно выполнение органосберегающих вмешательств: энуклеация опухоли головки поджелудочной железы в сочетании с дистальной резекцией. При множественных нефункционирующих или индолентных НЭО ПЖ в рамках МЭН-1, в связи с тенденцией к образованию новых опухолей – показано наблюдение, т.к. данная тактика нередко позволяет улучшить качество жизни пациента, продлевая дооперационный период;

5. Разработан алгоритм лечения пациентов с НЭО ПЖ в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Данный алгоритм основан на комплексной топической диагностике, что дает возможность избирать персонализированный подход в лечении пациентов, в зависимости от локализации и распространенности НЭО, размеров и потенциала злокачественности, количества опухолей и их функциональной активности. Составленный алгоритм, позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения данной категории пациентов.

## Практические рекомендации

1. Обследование, при подозрении на НЭО ПЖ в рамках МЭН-1, должно быть комплексным, включающее селективную ангиографию и артериостимулированный забор крови при гормонально активных опухолях;

2. При симультанном поражении паращитовидных желез и поджелудочной железы, хирургическое лечение необходимо начинать с удаления гормонально активной или обладающей высоким потенциалом злокачественности опухоли. Исключением является СЗЭ и клинически манифестирующий ПГПТ, где первым этапом лечение направлено на нормализацию уровня сывороточного кальция крови (субтотальная паратиреоидэктомия), вторым этапом – вмешательство на поджелудочной железе;

3. Ревизия брюшной полости во время операции должна обязательно включать бидигитальную пальпацию и интраоперационное ультразвуковое исследование поджелудочной железы;

4. В зависимости от типа и гормональной активности НЭО ПЖ, возможен весь спектр хирургических вмешательств – от энуклеации, при единичных опухолях без признаков инвазивного роста и вовлечения в патологический процесс протоковых структур (ГПП и общий желчный проток), до обширных резекционных вмешательств при поражении нескольких отделов ПЖ либо с инвазией в окружающие паренхиму железы структуры. Функционально неактивные опухоли, в т.ч. множественные, до 2 см в диаметре должны подвергаться динамическому наблюдению;

5. Операции на поджелудочной железе, по поводу НЭО ассоциированных с синдромом МЭН-1, должны выполняться: высококвалифицированными хирургами, имеющими большой опыт в панкреатобилиарной хирургии по поводу онкологических заболеваний; в специализированных лечебных учреждениях, оснащенных современным высокоуровневым лечебно-диагностическим оборудованием, с наличием мультидисциплинарной команды специалистов.

### Список сокращений

ASA – американское общество анестезиологов

ENETS – европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей

GLP-1 (ГПП-1) – глюкагон-подобные пептидные рецепторы первого типа

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АСЗК – артериально-стимулированный забор крови

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГПП – главный панкреатический проток

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

ИРИ – иммунореактивный инсулин

МВА – микроволновая абляция

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитнорезонансная томография

МЭН-1 – множественная эндокринная неоплазия первого типа

НЭО – нейроэндокринные опухоли

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

ПЭТ/КТ – позитронно эмиссионная компьютерная томография

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

СЗЭ – синдром Золлингера-Эллисона

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

### Список использованной литературы

1. Делекторская В. В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (всемирная организация здравоохранения, 2017) // Успехи молекулярной онкологии. 2017. № 3(4). С. 104–108.
2. Горбунова В.А, Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Современный взгляд на проблему. – М.: Литтерра, 2007. 104 с.
3. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Кондрашин С.А. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей и синдрома Золлингера-Эллисона. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2007., №3, с 17-26.
4. Кочатков А.В., Кубышкин В.А., Кригер А.Г. и др. Диагностика нейроэндокринных неоплазм поджелудочной железы // Хирургия. – 2014. – №2. – С.8-15.
5. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х. и др. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко // Хирургия. – 2013. – №7. – С.13-19.
6. Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Древаль А.В. и др. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: Пособие для врачей. – М.: Линко Групп, 2012. – 23 с.
7. Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическая диагностика опухолей поджелудочной железы // Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.Т. Райхлина, С.В. Петрова. Гл. 7. – Казань, 2004. – С. 76-92.
8. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Руководство. –М.: Медицина, 2001. 208с.
9. Гуревич Л.Е., Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология т 6, № 4, 2005.

10. Кузин Н.М., Егоров А.В., Казанцева И.А. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Руководство. – М.: Медицина, 2001. С. 28-34.
11. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. и соавт. Диагностика и лечение больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2010. - №6. – С. 25-30.
12. Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Егоров Г. Н. Новые противоопухолевые препараты, созданные в России. Этюды химиотерапии. Юбилейный сборник, посвященный 40-летию отделения химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН / Под редакцией проф. В. А. Горбуновой. — Москва. — 2000. — С. 22-47.
13. Кригер, А. Г. Эндокринные опухоли поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии I типа / А. Г. Кригер, А. В. Кочатков, Д. С. Горин, А. Н. Лебедева // *Хирургия.* – 2010. – № 8. – С. 69–75.
14. Кузавлева Е.И., Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (хирургическое лечение и клинико-морфологические факторы прогноза) // дисс. канд. мед. наук. – М., 2015. – 67 с.
15. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001,86:5658-5671
16. Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann N Y Acad Sci*, 2004,1014: 189-198
17. Tonelli F, Giudici F, Fratini G, et al. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: review of literature. *Endocr Pract*, 2011,17 Suppl 3:33-40
18. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:2990-3011.
19. Caplin M., Yao J.C. An overview of thoracic and gastrointestinal neuroendocrine tumours. In: M. Caplin, J.C. Yao (eds.). *Handbook of*

Gastroenteropancreatic and Thoracic Neuroendocrine Tumours. BioScientifica. 2011. P. 1–9

20. Krampitz G.W., Norton J.A., Poultsides G.A., Visser B.C., Sun L., Jensen R.T. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch. Surg.* 2012; 147 (9): 820–827

21. DeLellis R.A., Shin S.J., Treaba O.D. Chapter 10: Immunohistology of Endocrine Tumors. In: D.J. Dabbs (ed.). *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 3rd Edition. Elsevier Inc. 2010. P. 291–329

22. Mertz H., Vyberg M., Paulsen S.M., Teglbjaerg P.S. Immunohistochemical detection of neuroendocrine markers in tumors of the lungs and gastrointestinal tract. *Appl. Immunohistochem.* 1998;6: 175–180

23. Krishna M. Diagnosis of metastatic neoplasms: an immunohistochemical approach. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 207–215

24. Kultschizky N. Zur Frage über den Bau des Darmkanals. *Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte.* 1897;49: 7–35

25. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des Dunndarms. *Z. Pathol. Frankf.* 1907; 1: 426–432

26. Soga J. The term «carcinoid» is a misnomer: the evidence based on local invasion. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009; 28:15

27. Anlauf M. Neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: pathology and classification. // *Horm. Metab. Res.* – 2011. – Vol.43, №12. – P. 825-831.

28. 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.

29. Kloppel 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.

30. Anlauf M., Gerlach P., Schott M., Raffel A., Krausch M., Knoefel W.T., Pavel M., Kloppel G. Pathology of neuroendocrine neoplasms. *Chirurg*. 2011; 82 (7): 567–573.
31. Caplin M., Yao J.C. An overview of thoracic and gastrointestinal neuroendocrine tumours. In: M. Caplin, J.C. Yao (eds.). *Handbook of Gastroenteropancreatic and Thoracic Neuroendocrine Tumours*. BioScientifica. 2011. P. 1–9.
32. Kloppel G., Perren A., Heitz P.U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–27.
33. Anlauf M., Garbrecht N., Henopp T. et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006 September 14;12(34): 5440-5446.
34. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(19-20):564-9.
35. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations.
36. Furukawa M, Raffeld M, Mateo C, et al. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases. *Clin Cancer Res* 11: 2005,3233–3242 *Curr. Probl. Surg.* 2009 Jan;46(1):13-106.
37. Akerström G, Hellman P. Surgical aspects of neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer.* 2009 Sep;45 Suppl 1:237-50.
38. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006 85:331–364.

39. Cisco R.M, Norton JA. Surgery for gastrinoma. *Adv Surg.* 2007;41:165-76.
40. Furukawa M, Raffeld M, Mateo C, et al. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases. *Clin Cancer Res* 11: 2005, 3233–3242.
41. Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrin. Metabol.* 2007;21 (1): 15–31.
42. Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (1): 61–72.
43. 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.
44. Tartaglia A, Bianchini S, Vezzadini P. Biochemical diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Minerva Med* 2003; 94: 1-7
45. Thom AK, Norton JA, Axiotis CA, Jensen RT. Location, incidence, and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* 1991; 110:1086–93.
46. Antonioli DA, Dayal Y, Dvorak AM, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Cure by surgical resection of a jejunal gastrinoma containing growth hormone releasing factor. *Gastroenterology* 1987; 92: 814-823
47. Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1): 3-18
48. Gregory RA, Tracy HJ, French JM, Sircus W. Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1960; 1: 1045-1048
49. Anlauf M, Enosawa T, Henopp T. et al. Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: the need for a systematic search for the primary tumor. *Am J Surg Pathol.* 2008 Jul;32(7):1101-5

50. Auernhammer C.J, Göke B. Medical treatment of gastrinomas. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(19-20):609-15
51. 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* Springer-Verlag New York, 2003Inc. 786
52. Faggiano A, Mansueto G, Ferolla P. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of neuroendocrine tumors. *J.Endocrinol.Invest.* 2008 Mar;31(3):216-23
53. Arnold R, Frank M. Systemic chemotherapy for endocrine tumors of the pancreas. Mignon M, Jensen RT, eds. *Endocrine tumors of the pancreas: Recent advances in research and management.* Karger [23] 1995: 431-438
54. Cai HP, Jiang X, Ge J.H. A rare cause of upper GI bleeding: gastrinoma of major duodenal papilla. *Am J Gastroenterol.* 2009 Nov;104(11):2860-2.
55. 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* Springer-Verlag New York, 2003Inc. 786 c
56. Gupta S et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104: 1590-602.
57. Cadiot G., Bonnaud G., Lebtahi R. et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *gut.bmj.com*;41; 1997, P107-114.
58. Faggiano A, Mansueto G, Ferolla P. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of neuroendocrine tumors. *J. Endocrinol. Invest.* 2008 Mar;31(3):216-23.
59. Gerasimou G.P, Aggelopoulou T., Papanastasiou E. et al. Indium-111-DTPA-phenyl-pentetreotide somatostatin receptors' scintigraphy in the evaluation of patients with suspected gastro-entero-pancreatic tumors. Comparison with computerized tomography. *Hell J Nucl Med.* 2007 Sep-Dec;10(3):209-14.

60. Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2007 Jan 10;96(1-2):19-28.
61. Ahlman H, Ahlund L, Dahlstrom A, Theodorsson E Expression of gastrointestinal endocrine tumours in culture systems. *Arch Histol Cytol* 52(Suppl): 1989, 233–240
62. Anderson MA, Carpenter S, Thompson N.W, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-2277
63. Denève E, Hamoui M, Chalançon A. et al. A case of intrahepatic gastrinoma. *Ann Endocrinol (Paris).* Jan 21.2009
64. 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.
65. Chung JC, Choi DW, Jo SH. Et al. Malignant nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: predictive factors for survival after surgical treatment. *World J Surg.* 2007 Mar;31(3):579-85
66. Colović R, Matić S, Micev M et al. Glucagonoma without glucagonoma syndrome *Srp Arh Celok Lek.* 2010 Mar-Apr;138(3-4):244-7.
67. O'Toole D., Salazar R., Falconi M. et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189-195
68. Braverman IM. "Cutaneous manifestations of internal malignant tumors" by Becker, Kahn and Rothman, June 1942. Commentary: Migratory necrolytic erythema. *Arch Dermatol.* 1982 Oct;118(10):784-98.
69. Happel B, Niederle B, Puspoeck A, Ba-Ssalamah A. et al. Benign neuroendocrine and other rare benign tumors of the pancreas. *Radiologe.* 2008 Aug;48(8):752-63.
70. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R., Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the

management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.

71. Vinik A, Pacak K, Feliberti E, Perry RR. Glucagonoma Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Jun 14, 2017.

72. 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* Springer-Verlag New York, 2003Inc. 786 c

73. Imamura M., Denryoku K. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010 September 28; 16(36): 4519-4525

74. Kaltsas G., Besserg G.M., Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine reviews*, June 2004, 25(3):458–511.

75. Massironi S., Sciola V., Peracchi M et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J. Gastroenterology* 2008 September 21;35:14

76. Nomura N, Fujii T, Kanazumi N et al. Nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors: our experience and management . *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(5):639-47.

77. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135:1469–1492. [PubMed: 18703061]

78. Jensen, RT.; Norton, JA. Endocrine tumors of the Pancreas and Gastrointestinal Tract. In: Feldman, M.; Friedman, LS.; Brandt, LJ., editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 491-522.

79. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Safioleas M, Mallas E, et al. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52:1259–1265. [PubMed: 16001675]
80. Schwart A., Pertsemlidis D., Gagner M., *Endocrine Surgery*. New York Marcel Dekker., 2004, P731
81. Kloppel G., Willemer S., Stamm B., et al. Pancreatic lesions and hormonal profile of pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type I. An immunocytochemical study of nine patients. *Cancer* 1986; 57: 1824-1832
82. Cloyd JM, Poultsides GA. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2015;21:9512-25.
83. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006 85:331–364.
84. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. et al Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol.23, №7. – P. 124-130.
85. Yusuke Niina, Nao Fujimori, Taichi Nakamura et al. The Current Strategy for Managing Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Gut and Liver*, Vol. 6, No. 3, July 2012, pp. 287-294
86. Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas and gut. *Endocr. Relat. Cancer* 10(4), 459–462 (2003).
87. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 84(3), 183–188, (2006).

88. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann. Surg. Oncol.* 17(9), 2427–2443 (2010).
89. C.S. Grant, Insulinoma. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 19 (2005) 783-798.
90. T. Ito, G. Cadiot, R.T. Jensen, Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult, *World J. Gastroenterol.* 18 (2012) 5495-5503.
91. Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2007 Jan 10;96(1-2):19-28.
92. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, Shin EJ, Amateau S, Hruban RH, Olino K, Giday S, Fishman EK, Wolfgang CL, Edil BH, Makary M, Canto MI. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73:691-696.
93. Kawakami H, Kubota Y, Sakamoto N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of gastrointestinal and pancreatic tumors: Is negative pressure helpful or does it suck? *Dig Dis Sci.* 2016; 61:660-662.
94. Falconi M., Plockinger U., Kwekkboom D. et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84:196-211
95. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2016; 103:153-171.
96. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors: Accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging.* 2004; 29:696- 702.
97. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: Selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology.* 2000; 214:483-490.

98. van Essen M, Sundin A, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Neuroendocrine tumours: The role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:102- 114.
99. Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY, Goere D, Ducreux M, Baudin E, Tselikas L. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging*. 2016; 97:1241-1257.
100. Gregory RA, Tracy HJ, French JM, Sircus W. Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1960; 1: 1045-1048.
101. Heitz Ph. U., Komminoth P., Perren A., et al. Tumors of the endocrine pancreas. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, and Eng C, eds. *Pathology and genetics: tumours of endocrine organs. WHO classification of tumors*. Lyon: IARC Press, 2004: 175-208
102. Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. In: Doherty GM, Skogseid B, eds. *Surgical endocrinology: clinical syndromes*. Philadelphia 2001: 291-344
103. van Eijck C.H., Lamberts S.W., Lemaire L.C. et al. The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cell tumors // *Ann. Surg.* - 1996. - Vol. 224 (2). - P. 119-124.
104. Nockel P, Babic B, Millo C, Herscovitch P, Patel D, Nilubol N, Sadowski SM, Cochran C, Gorden P, Kebebew E. Localization of insulinoma using <sup>68</sup>Ga-dotatate PET/CT scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):195–199.
105. Körner M, Christ E, Wild D, Reubi JC. Glucagon-like peptide-1 receptor overexpression in cancer and its impact on clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:158.
106. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. *Annu Rev Physiol*. 2014;76(1):535–559.
107. Luo Y, Pan Q, Yao S, Yu M, Wu W, Xue H, Kiesewetter DO, Zhu Z, Li F, Zhao Y, Chen X. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with <sup>68</sup>Ga-NOTA-exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study. *J Nucl Med*. 2016;57(5):715–720.

108. Frilling A., Sotiropoulos G.C., Radtke A. et al. The impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors // *Ann. Surg.* 2010. Vol. 252. P. 850–856.
109. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. P. 508–518.
110. Hofmann M., Maecke H., Borner R. et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand <sup>68</sup>Ga-DOTATOC: preliminary data // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001. Vol. 28. P. 1751–1757.
111. Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulas V. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for <sup>90</sup>Y-DOTATOC therapy // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006. Vol. 33. P. 460–466.
112. Binderup T., Knigge U., Loft A., Federspiel B. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors // *Clin. Cancer Res.* 2010. Vol. 16 (3). P. 978–985.
113. Gibril F., Jensen R.T. Somatostatin receptor scintigraphy in the Zollinger – Ellison syndrome // *Ann. Int. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 741\_742
114. Brandle M., Pfammatter T., Spinass G.A. et al. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulin\_secreting tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* – 2001. – Vol. 55 (3). – P. 357\_362.
115. Grant C.S. Gastrointestinal endocrine tumours. Insulinoma. Baillieres // *Clin. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 10 (4). – P. 645\_671.
116. Service F.J. Classification of hypoglycemic disorders // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* – 1999. – Vol. 28 (3). – P. 501\_517.
117. Cadiot G., Bonnaud G., Lebtahi R. et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *gut.bmj.com*;41; 1997, P107-114.

118. Franko J, Feng W, Yip LJ et al. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *Gastrointest Surg.* 2010 Mar;14(3):541-8.
119. Chen X, Cai WY, Yang WP et al. Pancreatic insulinomas: diagnosis and surgical treatment of 74 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002 Aug;1(3):458-61.
120. Modlin IM, Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. *Felsenstein* 2007:340-346.
121. Errsin Boranzan, Alper Aytakin, Latif Yilmaz. Multifocal Insulinoma in Pancreas and Effect of Intraoperative Ultrasonography // case reports in surgery 2015
122. Lopez C.L., Waldmann J., Fendrich V. et al. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN-1. // *Langenbecks Arch Surg.*- 2011; 396:1187-96.
123. Gimm O., Konig E., Thanh P.N. Intraoperative quick insulin assay to confirm complete resection of insulinomas guided by selective arterial calcium injection // *Langenbecks Arch Surg.*- 2007.-392.-P.679–684.
124. Goh B.K., Ooi L.L., Cheow P.C., et al. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years // *J Gastrointest Surg.*-2009.-13(6).-P.10717.
125. Jyotsna V.P., Rangel N., Pal S., et al. Insulinoma: Diagnosis and surgical treatment. Retrospective analysis of 31 cases // *Indian J Gastroenterol.*-2006.-25(5).-P.244-247.
126. Andronesi A., Tonea A., Andrei S., et al. Insulinoma of the pancreas: analysis of a clinical series of 30 cases // *Chirurgia (Bucur).*-2009.-104(6).P.675-85.
127. Bottger T. Surgical treatment and outcome in insulinoma // *Zentralbl Chir.*- 2001.-126(4).-P. 273-8
128. Vanderveen K., Grant C. Insulinoma. *CancerTreat. Res.* 2010; 153: 235–252.

129. de Herder W. W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma // ENETS Guidelines. - 2007.- P 6-20.
130. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004 Mar;11(1):1-18.
131. Busygina V, Bale AE. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) as a cancer predisposition syndrome: clues into the mechanisms of MEN1-related carcinogenesis. *Yale J Biol Med*. 2006 Dec;79(3-4):105-14.
132. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, et al. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2005;242:757-64.
133. Goudet P, Dalac A, LeBras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bobbot N, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Group d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. (2015) 100:1568–77. doi: 10.1210/jc.2014-3659.
134. Falchetti A, Cilotti A, Vaggelli L, Masi L, Amedei A, Cioppi F, et al. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(6):351–7.
135. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical use of Cinacalcet in MEN1 hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010:906163.
136. Faggiano A, Tavares LB, Tauchmanova L, Milone F, Mansueto G, Ramundo V, et al. Effect of treatment with depot somatostatin analogue octreotide on primary hyperparathyroidism (PHP) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):756–62.
137. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple neoplasia type 1? *Ann Surg*. 2007;246(6):1075–82.
138. Salmeron MD, Gonzalez JM, Sancho Insenser J, Goday A, Perez NM, Zambudio AR, et al. Causes and treatment of recurrent hyperparathyroidism

after subtotal parathyroidectomy in the presence of multiple endocrine neoplasia 1. *World J Surg.* 2010;34(6):1325–31.

139. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg.* 2008;247(3):501–10.

140. Concolino P, Costella A, Capoluongo E. Multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1): an update of 208 new germline variants reported in the last nine years. *Cancer Genet.* 2016;209(1–2):36–41.

141. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:269–79.

142. 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.

143. Kimura W., Tezuka K., Hirai I. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. // *Surg. Today.* – 2011. – Vol.41, №10. – P. 1332-1343.

144. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. et al Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol.23, №7. – P. 124-130.

145. Rindi G., Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol.8, №1. – P. 54-64.

146. 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.

147. 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.

148. 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.
149. Doherty G. Surgical treatment of neuroendocrine tumors (including carcinoid). // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2013. – Vol.20, №1. – P. 32-36.
150. Fendrich V., Bartsch D. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. // Langenbecks Arch. Surg. – 2011. – Vol.396, №3. – P. 299-311.
151. Jensen RT, Berna MJ, Bingham MD, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. Cancer. 2008;113(suppl):1807–1843.
152. 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.
153. 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.
154. Cimitan M., Buonadonna A., Cannizzaro R. et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. Annals of Oncology 14, 2003, P1135–1141.
155. Niina Y, Fujimori N, Nakamura T, et al. The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. Gut Liver 2012;6:287-94.
156. Machado MC. Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. Clinics (Sao Paulo) 2012;67Suppl 1:145-8.

157. Thompson GB, Young WF. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editors. Textbook of endocrine surgery. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 673–90.
158. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001;234:495-505; discussion 505-6.
159. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 1935;101:1299-335.
160. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (<2cm), nonfunctioning, pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006;30:654-62.
161. Lowney JK, Frisella MM, Lairmore TC, et al. Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type 1: correlation with primary tumor size. *Surgery* 1998;124:1043-8.
162. Gibril F, Venzon DJ, Ojeaburu JV, et al. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5282-93.
163. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. Vienna Consensus Conference participants ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103:153-171.
164. Yang G, Ji M, Chen J, et al. Surgery management for sporadic small ( $\leq 2$  cm), non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: A consensus statement by the Chinese study group for neuroendocrine tumors (CSNET). *Int J Oncol*. 2017; 50:567-574.
165. Kulke MH. Sequencing and combining systemic therapies for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2015; 33:1534-1538.

166. Strosberg JR. Systemic treatment of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETS): Current approaches and future options. *Endocr Pract.* 2014; 20:167-175.

167. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol.* 2013; 24:152-160.

168. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer.* 1991; 68:227-232.

169. Matthew H. Kulke, Lillian L. Siu, Joel E. Tepper, George Fisher, Deborah Jaffe, Daniel G. Haller, Lee M. Ellis, Jacqueline K. Benedetti, Emily K. Bergsland, Timothy J. Hobday, Eric Van Cutsem, James Pingpank, Kjell Oberg, Steven J. Cohen, Mitchell C. Posner, James C. Yao. Будущие подходы к лечению нейроэндокринных опухолей: консенсусные рекомендации встречи по планированию клинических исследований нейроэндокринных опухолей, проведенной Национальным институтом рака США // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Том 5, 2. — С. 160-169.

170. Kouvaraki M. A., Ajani J. A., Hoff P. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — 22 (23). — P. 4762-4771.

171. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):508-18.

172. Yang F, Jin C, Fu D. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014; 371:1556.

173. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the

effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4656-4663.

174. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008; 26:2124-2130.

175. NETTER-1 phase III in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-DOTATATE: Efficacy and safety results. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016; 14:8-9.

176. Capozzi M, VON Arx C, DE Divitiis C, et al. Antiangiogenic therapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* 2016; 36:5025-5030.

177. Du S, Wang Z, Sang X, et al. Surgical resection improves the outcome of the patients with neuroendocrine tumor liver metastases: Large data from Asia. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94:e388.

178. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: Updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol.* 2016; 10.1093/annonc/mdw561.

179. Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, et al. Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2015; 33:1551-1556.

180. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: Overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. *J Clin Oncol.* 2016; 10.1200/JCO.2016.68.0702.

181. Triponez F, Cadiot G. Non-functioning tumors of the pancreas in MEN1 patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(3):295–6.

182. 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.

183. 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.
184. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, et al. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711-9.
185. 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.
186. Thom AK, Norton JA, Doppman JL, et al. Prospective study of the use of intraarterial secretin injection and portal venous sampling to localize duodenal gastrinomas. *Surgery* 112: 1992 1002–1008.
187. Vinik A, Perry RR, Hughes MS, Feliberti E. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc; (2017).
188. Falconi, M., 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. 95: p. 120-134.
189. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006 Aug;27(5):485–534.
190. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 May;7(5):267–78.
191. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. Molitch ME. *JAMA.* 2017;317:516–524.
192. Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, et al. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study

of 734 cases from the Grouped'etude des Tumeurs Endocrines. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:97-105.

193. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26:691-703.

194. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15:409-427.

195. Valle JW, Eatock M, Clueit B, Gabriel Z, Ferdinand R, Mitchell S. A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40:376-389.

196. Kuo JH, Lee JA, Chabot JA. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am*. 2014; 94:689-708.

197. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61:113-132.

198. Kneuertz PJ, Pitt HA, Bilimoria KY, et al. Risk of morbidity and mortality following hepato-pancreato-biliary surgery. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(9):1727–1735. doi:10.1007/s11605-012-1938-y.

199. Billings BJ, Christein JD, Harmsen WS, et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J Gastrointest Surg*. 2005;9(8):1059–1067. doi:10.1016/j.gassur. 2005.05.014

200. Muller MW, Friess H, Kleeff J, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg*. 2007;246(6):966–974. doi:10.1097/SLA.0b013e31815c2ca3

201. National Comprehensive Cancer Network - NCCN Guidelines Version Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Version 2.2016