

© Н. А. Майстренко, П. Н. Ромащенко, М. В. Лысанюк, 2015  
УДК 616.37-006-07-08

Н. А. Майстренко, П. Н. Ромащенко, М. В. Лысанюк

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра факультетской хирургии им. С. П. Федорова (зав. — академик РАН проф. Н. А. Майстренко), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** *нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, топическая диагностика, хирургическая тактика, иммуногистохимическое типирование*

**Введение.** Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) составляют 1–2% от всех панкреатических неоплазий с заболеваемостью от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год [4, 14, 22]. Несмотря на редкость данной патологии, в течение последнего десятилетия частота случаев обнаружения НЭО ПЖ увеличилась в 2 раза, что обусловлено внедрением в клиническую практику современных гормональных исследований, методов инструментальной и морфологической (иммуногистохимия) диагностики [7, 26, 29, 31].

Несмотря на увеличение числа больных с НЭО ПЖ, сохраняется недостаточный уровень знаний отдельных аспектов этой патологии врачами хирургических и терапевтических стационаров [11, 16]. Недооценка клинических проявлений и пренебрежение полноценным гормональным обследованием пациентов на догоспитальном этапе удлиняют сроки выявления НЭО ПЖ до 4–5 лет [4, 16]. Наибольшие трудности возникают при топической локализации функционирующих НЭО ПЖ, которые обусловлены их небольшими размерами (<2,0 см в диаметре) у половины больных, а также множественной локализацией — у 10–25% [6, 14]. Определение нейроэндокринной дифференцировки опухоли по данным трепанационной биопсии возможно не более чем в 30% случаев, а определение ее потенциала злокачественности, как правило, не представляется возможным [3, 4]. Учитывая трудности дооперационной верификации морфологического диагноза, сохраняются

сложности в выборе объема оперативного вмешательства у больных с НЭО ПЖ [4, 6, 22]. При нефункционирующих НЭО ПЖ наиболее сложной остается проблема дифференциальной диагностики с аденокарциномой ПЖ, что также обусловлено трудностями дооперационной верификации диагноза [3, 4, 14]. Не определены возможности малоинвазивных технологий (лапароскопия, роботизированные вмешательства) в лечении больных с локализованными НЭО ПЖ, применение которых позволит улучшить течение послеоперационного периода и качество жизни пациентов [17, 23]. Доля циторедуктивных оперативных вмешательств в лечении генерализованных форм НЭО ПЖ остается низкой, хотя после этого воздействие на заболевание применением био- и химиопрепаратов могло быть весьма эффективным [14]. Особенностью НЭО ПЖ является тот факт, что у 15–20% больных они являются составной частью синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (МЭН-I), который зачастую не учитывается в ходе обследования и выбора тактики лечения пациентов [24, 35]. Современные возможности морфологической диагностики НЭО ПЖ используются не в полном мере, что не позволяет осуществить должную оценку злокачественного потенциала удаленных опухолей и определить тактику дальнейшего лечения больных [2, 22, 29]. Несмотря на современные диагностические и лечебные возможности, среди клиницистов отсутствует единый подход в обследовании, лечении и последующей реабилитации больных с НЭО ПЖ, что негативно сказывается на результатах лечения и качестве их жизни [4, 6, 19]. В связи с этим проблема ранней диа-

### Сведения об авторах:

Майстренко Николай Анатольевич (e-mail: nik.m.47@mail.ru), Ромащенко Павел Николаевич (e-mail: romaschenko@rambler.ru), Лысанюк Максим Викторович (e-mail: lysanjuk-maksim@rambler.ru), кафедра факультетской хирургии им. С. П. Федорова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

гностики и выбора рациональной тактики лечения больных с НЭО ПЖ представляется актуальной.

Цель исследования — оценить современные возможности ранней клинико-лабораторной и инструментальной диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы для обоснования выбора варианта лечения больных.

**Материал и методы.** Изучены результаты обследования и лечения 124 пациентов с НЭО ПЖ: инсулинома — у 68 (54,8%) больных, гастринома — у 43 (34,7%), редкие формы опухолей (нефНЭО, глюкагонома, ВИП-ома) — у 13 (10,5%). Женщин было 72 (58,1%), мужчин — 52 (41,9%). Возраст пациентов в среднем составил (37,4±0,7) года. Синдром МЭН-I выявлен у 10 (8,1%) больных.

Диагностика НЭО ПЖ включала 3 этапа: 1) оценку клинических проявлений и анамнеза заболевания; 2) лабораторное подтверждение клинического нейроэндокринного синдрома, характерного для определенного вида опухоли; 3) топическую диагностику опухоли [6]. Оценка клинических проявлений заболевания у пациентов с функционирующими НЭО ПЖ была направлена на выявление характерных клинических синдромов [11]. При нефункционирующих НЭО ПЖ основанием для диагностического поиска были неспецифические признаки в виде болевого синдрома и диспепсических проявлений либо «случайно» выявленное при инструментальном обследовании новообразование ПЖ. Гормональные исследования включали оценку специфических [инсулин, проинсулин, С-пептид, гастрин, глюкагон, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)] и неспецифических (хромогранин-А) маркеров НЭО ПЖ [11, 19, 25, 26]. Пациентам с нефункционирующими НЭО ПЖ для дифференциальной диагностики с аденокарциномой ПЖ проводили оценку уровня онкомаркеров крови (РЭА и СА19-9) [11, 16]. Проба с голоданием осуществлялась при гипогликемических состояниях с целью подтверждения органического гиперинсулинизма [11, 16]. Больным с синдромом Золлингера—Эллисона выполняли исследование желудочной секреции (базальной, стимулированной) [6, 10]. Топическая диагностика НЭО ПЖ включала: ультразвуковое исследование (трансабдоминальное, эндоскопическое, интраоперационное); томографию (компьютерную, магнитно-резонансную); ангиографию (чрескожный чреспеченочный забор крови из воротной вены, артериально-стимулированный забор крови из печеночных вен); радиоизотопное исследование (позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой) [5, 15, 32]. Морфологическое исследование проводили в виде световой микроскопии [2]. С появлением иммуногистохимии (ИГХ) данный метод морфологической диагностики стал обязательным у всех пациентов для подтверждения нейроэндокринной природы опухоли (хромогранин-А, синаптофизин) и оценки степени ее злокачественности (митотический индекс, индекс пролиферативной активности Ki-67) [2, 20]. Основными критериями оценки отдаленного результата лечения были регресс клинико-лабораторных проявлений нейроэндокринной патологии и 5-летняя выживаемость пациентов [6, 16].

**Результаты и обсуждение.** Клинические проявления заболевания у больных с инсулиномой (n=68) характеризовались жалобами на слабость, недомогание, преимущественно в утренние часы у 87% больных, которые

регрессировали после приема пищи с высоким содержанием углеводов у 74% больных. Приступы потери сознания отмечены в 70% случаев, при этом в 40% они сопровождались судорожным синдромом. Длительное течение заболевания привело к развитию энцефалопатии у 24% больных. Проведенный анализ клинических проявлений заболевания у больных с инсулиномой свидетельствовал о преобладании психоневрологических расстройств, затруднявших своевременную диагностику заболевания на догоспитальном этапе обследования, что согласуется с данными других исследователей [4, 12]. На догоспитальном этапе обследования инсулинома была заподозрена только у 49,2% больных, в связи с этим многие пациенты в течение длительного времени проходили обследование и ошибочно лечились у неврологов, психиатров, эндокринологов. Так, у 75% больных первоначально были ошибочно диагностированы различные психоневрологические заболевания: церебральный арахноидит (15,8%), энцефалопатия (15,8%), эпилепсия (12,3%), переходящие нарушения мозгового кровообращения (10,5%), опухоль головного мозга (10,5%), психопатия (5,3%). В течение первого года от начала заболевания инсулинома была диагностирована у 42,5% больных, а средний срок установления диагноза составил (2,8±0,45) года, что вполне соответствует данным литературы [4, 12]. В связи с этим очевидно, любой эпизод утраты сознания с судорожным синдромом, особенно при отсутствии в анамнезе психоневрологических заболеваний, должен сопровождаться оценкой уровня глюкозы крови с целью исключения проявлений гипогликемии.

Клиническая картина у больных с гастриномой (n=43) манифестировала проявлениями язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Пациенты предъявляли жалобы на постоянные боли в эпигастральной области (100%), тошноту (74%), периодически возникающую рвоту избыточным количеством кислого желудочного содержимого (23%), часть больных (8,1%) страдали диареей. Больным в течение длительного времени проводили консервативную противоязвенную терапию, которая оказалась неэффективной. Об этом свидетельствовало осложненное течение заболевания у 89,2% больных: кровотечение из язвы развилось в 49% наблюдений, перфорация язвы — в 21,8%, пенетрация язвы в соседние органы — в 18,2%. По поводу осложненного течения заболевания оперированы 86,5% больных. Язва у всех больных локализовалась в двенадцатиперстной кишке или в области гастроэнтероанастомоза, если пациент ранее перенес резекцию желудка по поводу

осложненного течения заболевания. Учитывая рецидивирующее течение язвы двенадцатиперстной кишки с периодами мнимого улучшения состояния пациентов, в том числе после перенесенных оперативных вмешательств, средний срок установления диагноза у больных с гастриномой был наибольший по сравнению с другими НЭО ПЖ —  $(9,4 \pm 0,64)$  года.

Клинические проявления у больных с нефункционирующими НЭО ПЖ ( $n=11$ ) характеризовались болями в верхнем отделе живота различной интенсивности у всех больных, диспепсическими проявлениями в виде тошноты у половины из них и рвоты — у 3. В связи с неспецифичностью клинических проявлений возникала необходимость дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ПЖ. Установлено, что клиническими признаками, указывавшими на нейроэндокринную природу опухоли, были более продолжительный анамнез заболевания у 8 пациентов, отсутствие механической желтухи при локализации опухоли в головке ПЖ — у 3, отсутствие клинических проявлений раковой кахексии — у 11. Кроме того, у пациента с глюкономой была эритема конечностей и туловища в сочетании с сахарным диабетом, а у больного с ВИПомой имела рецидивирующая диарея, приведшая к обезвоживанию с развитием выраженных водно-электролитных нарушений. При этом средний срок установления диагноза у больных с этими редкими формами НЭО ПЖ составил  $(2,5 \pm 0,12)$  года. Аналогичные сведения приводят другие исследователи [14, 16, 19].

Вне приступа гипогликемии у больных с инсулиномой уровень глюкозы крови оставался в пределах нормы в 44,4% случаев, что послужило причиной ошибочного отказа от дальнейшего обследования на догоспитальном этапе. Чувствительность гормональных исследований (инсулин, проинсулин, С-пептид) в выявлении органического гиперинсулинизма составила 69%. При проведении пробы с голоданием гипогликемия со снижением уровня глюкозы крови до  $(1,7 \pm 0,32)$  ммоль/л выявлена у 89% наблюдаемых больных. По нашим представлениям при лабораторном подтверждении органического гиперинсулинизма необходимость в проведении пробы с голоданием отсутствует, за исключением получения неоднозначных результатов лабораторных исследований, не позволяющих подтвердить органический характер гиперинсулинизма, хотя многие исследователи пробу с голоданием считают обязательной в диагностике инсулиномы [4, 27]. Диагностическая ценность дооперацион-

ных методов лабораторной диагностики у больных с инсулиномой составила 93%.

Желудочная гиперсекреция с повышением базальной ( $>15$  мэкв/ч) и ночной кислотопродукцией ( $>100$  мэкв/ч) у пациентов с гастриномой выявлена в 67% случаев, определение повышенного уровня гастрина крови более 500 нг/мл позволило диагностировать заболевание с 93% чувствительностью, что согласуется с результатами других исследователей [10, 16, 19]. В случаях менее значимого уровня гипергастринемии необходимо проведение пробы с секретинном [11, 19]. Чувствительность комплексной лабораторной диагностики у пациентов с гастриномой, по нашим данным, составила 96%.

Лабораторная диагностика редких НЭО ПЖ основывалась на оценке соответствующих специфических пептидов: ВИП  $>150$  пг/мл, глюкагон  $>500$  пг/мл. При нефункционирующей НЭО единственным лабораторным признаком нейроэндокринной природы опухоли явилось повышение уровня ХГ-А у 5 (83,3%) из 6 обследованных пациентов, а также отсутствие повышения уровня СА19-9 и РЭА у всех больных. ХГ-А является общим маркером НЭО, чувствительность которого в диагностике НЭО ПЖ достигает 80–100% [4, 16, 25, 26]. В связи с этим исследование ХГ-А должно быть обязательным у всех больных с НЭО ПЖ в ходе дооперационной диагностики, а также в послеоперационном периоде с целью раннего выявления рецидива или прогрессирования заболевания [19, 26].

Трансабдоминальное УЗИ явилось скрининговым методом диагностики, чувствительность которого не превышала 47% и зависела от размеров, количества опухолей, квалификации специалиста, проводящего исследование [5, 6, 31]. Эндо-УЗИ позволяло детально оценить структуру различных отделов ПЖ и выявить ее минимальные изменения с 91% чувствительностью. Ряд зарубежных и отечественных специалистов считают его методом выбора у больных с НЭО ПЖ, важным преимуществом которого является возможность биопсии опухоли [9, 14, 28]. Наибольшую чувствительность показало эндо-УЗИ — 93%, что вполне согласуется с данными других авторов [18, 33].

Компьютерная томография (КТ) не обладала достаточной чувствительностью в диагностике НЭО ПЖ, которая, по нашим данным, составила 50%, в отличие от спиральной КТ (СКТ), которая характеризовалась большей чувствительностью — 75%. Поэтому СКТ следует рассматривать как основную методику топической диагностики. Преимуществом метода также

являлась возможность оценки плотностных характеристик опухоли в нативную фазу и динамику их изменения после внутривенного введения контрастного препарата от  $-40$  HU до  $+110$  HU [8, 19, 31]. Диагностические возможности СКТ снижались в 1,5 раза при опухолях диаметром менее 1,0 см и при их расположении в головке и хвосте ПЖ [5, 6, 22]. Чувствительность МРТ в диагностике НЭО ПЖ, по нашим данным, была меньше, чем СКТ, и составила лишь 64%, что согласуется с мнением других исследователей [5, 31].

Результаты диагностических возможностей сцинтиграфических методик в диагностике НЭО ПЖ в виде позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии (ПЭТ — КТ) с введением 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) подтверждают недостаточную чувствительность метода у больных с локализованными НЭО ПЖ, которая не превышает 75%. Определенные перспективы метода связывают с диагностикой генерализованных форм этой патологии [32]. Наиболее информативным радиоизотопным исследованием являлась сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с октреосканом [33, 36]. Метод основан на избирательном захвате радиофармпрепарата опухолями, экспрессирующими, преимущественно, рецепторы соматостатина 2-го типа [36]. Сцинтиграфия с октреосканом позволяла диагностировать НЭО ПЖ и очаги метастатического поражения, однако чувствительность метода напрямую зависела от плотности экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли и составила 50–90% [33]. Перспективными методами радиоизотопной диагностики НЭО ПЖ также являлись сцинтиграфия с  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС) и 5-гидрокситриптофаном, меченным  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -5-ГТФ). Чувствительность этих методик в выявлении НЭО ПЖ и их метастазов достигала 85 и 95% соответственно [14, 32].

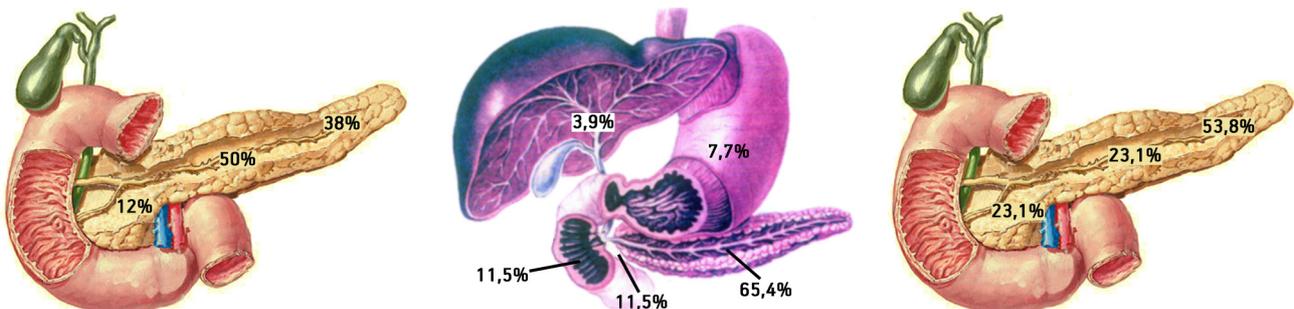
Ангиография целесообразна в случаях, когда неинвазивные методы топической диагностики не позволяли определить НЭО в ПЖ. Чрескожный чреспеченочный забор крови из воротной вены в связи с технической сложностью, трав-

матичностью метода и высоким риском развития осложнений (кровотечение и желчеистечение в брюшную полость после пункции печени, тромбоз воротной вены) не может применяться широко [5, 33]. Ангиография в сочетании с артериально-стимулированным забором крови из печеночных вен (АСЗК) выполнена нами 6 пациентам с органическим гиперинсулинизмом, что позволило диагностировать зону гиперпродукции инсулина в ПЖ с 83,3% чувствительностью. Полученные нами данные АСЗК у больных с органическим гиперинсулинизмом позволили дифференцировать форму заболевания (опухолевая, безопухолевая) и локализовать опухоль в ПЖ, что коррелирует с результатами других исследователей [5, 15, 16].

Синдром МЭН-I диагностирован у 10 (8,1%) больных, хотя есть данные о большей частоте — до 25% [4, 34]. В связи с этим в качестве скрининга МЭН-I у больных с НЭО ПЖ необходимо определять АКТГ, пролактин, паратгормон, ионизированный  $\text{Ca}^{2+}$  крови с инструментальной оценкой состояния соответствующих эндокринных желез [34, 35].

Чувствительность комплексной диагностики НЭО ПЖ составила 96%. Полученные результаты обследования позволили установить, что инсулиномы и редкие НЭО локализовались в области тела и хвоста ПЖ — в 88,0 и 76,9% соответственно. Гастрономы были топически локализованы у 26 (60,5%) из 43 больных. Они располагались в ПЖ у 17 (65,4%) из 26 больных: в области головки — у 10, тела — у 5, хвоста — у 2. Наряду с ПЖ, гастрономы также локализовались в двенадцатиперстной кишке — у 3 (11,5%), в выходном отделе желудка — у 2 (7,7%), парапанкреатической клетчатке — у 3 (11,5%), в печени — у 1 (3,9%) (рисунк). Множественные опухоли диагностированы у 5,8% больных с инсулиномой и 15,3% — с гастриномой.

Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования позволили определить критерии, определяющие выбор объема оперативного вмешательства у больных с НЭО ПЖ:



Локализация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

1) локализация опухоли в ПЖ и их количество; 2) связь опухоли с панкреатическим протоком и сосудами ПЖ; 2) признаки злокачественности опухоли; 4) распространенность онкологического процесса. Признаками злокачественного роста НЭО ПЖ считали макроскопически определяемый инфильтративный рост опухоли с инвазией капсулы ПЖ, близлежащих органов и магистральных сосудов, наличие регионарного и отдаленного метастазирования. На основании анализа и сопоставления обоснованных критериев нами сформулированы показания к выполнению различных оперативных вмешательств у больных с НЭО ПЖ (табл. 1).

Хирургическое лечение проведено 123 (99,2%) из 124 больных. В связи с диагностированной IV стадией онкологического заболевания с множественным метастатическим поражением обеих долей печени одному пациенту с гастриномой ПЖ проводили консервативную симптоматическую терапию (табл. 2).

Наиболее распространенными хирургическими вмешательствами у больных с НЭО ПЖ, составившими 63,5%, явились дистальная резекция ПЖ и энуклеация опухоли. Краевая резекция поджелудочной железы с опухолью выполнялась на начальных этапах лечения больных с НЭО ПЖ. Однако в связи с наибольшим числом послеоперационных осложнений (71,4%) по сравнению с другими видами оперативных вмешательств мы, как и большинство исследователей, отказались от ее применения. Панкреатодуоденальная резекция выполнена 2 больным с нефункционирующими НЭО, у которых результаты дооперационной диагностики не позволили исключить аденокарциному ПЖ. Резекция головки ПЖ выполнена пациентке с нефункционирующей НЭО, у которой результаты дооперационной диагностики и интраоперационной ревизии позволили исключить аденокарциному ПЖ. Оперативные вмешательства у 19 больных с гастриномой ранее

дополнялись вмешательством на желудке (резекция желудка/гастрэктомия), что было связано с отсутствием на тот период времени эффективных антисекреторных препаратов, позволявших контролировать желудочную секрецию в случае неполного удаления опухолей. Резекция желудка и гастрэктомия без удаления опухоли были выполнены у 17 (39,5%) из 43 больных с гастриномой, у которых консервативная противоязвенная терапия была неэффективной, а в ходе дооперационного обследования и интраоперационной ревизии опухоль локализовать не представилось возможным. Так как применение современных антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы) в сочетании с октреотидом позволяли эффективно контролировать желудочную секрецию у больных с гастриномой, оперативное вмешательство у больных с гастриномой предпринималось только при выявленных топическими методами диагностики опухолях и включало максимально возможное их удаление [10, 14, 19, 22].

Применение малоинвазивных методик оперативного лечения (лапароскопических, роботизированных оперативных вмешательств) у больных с НЭО ПЖ является перспективным направлением [17, 23]. Мы располагаем опытом выполнения 9 лапароскопических лечебно-диагностических оперативных вмешательств у больных с НЭО ПЖ, что позволило значительно уменьшить травматичность операции, минимизировать количество послеоперационных осложнений и ускорить реабилитацию больных с НЭО ПЖ. Накопление опыта и освоение методики выполнения лапароскопических оперативных вмешательств позволит рассматривать их как предпочтительный вариант хирургического лечения больных с локализованными и одиночными НЭО ПЖ [1, 13].

Выявление местно-распространенных и генерализованных форм НЭО ПЖ на современном этапе развития медицины все больше указывало на

Таблица 1

**Критерии выбора объема оперативного вмешательства у больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы\***

Варианты оперативных вмешательств	Локализация опухоли в ПЖ			Связь опухоли с панкреатическим протоком, сосудами ПЖ	Макроскопические признаки злокачественного роста опухоли
	головка	тело	хвост		
Энуклеация опухоли	+	+	+	–	–
Дистальная резекция ПЖ	–	+	+	+	+
Резекция головки ПЖ	+	–	–	+	–
ПДР	+	–	–	+/-	+

\* Выбор варианта оперативного вмешательства определяется наибольшим количеством положительных (+) критериев.

Примечание. ПДР — панкреатодуоденальная резекция.

оправданность выполнения расширенных и комбинированных оперативных вмешательств [14, 19]. Эффективными методами воздействия на печеночные метастазы НЭО являлись радиочастотная абляция и химиоэмболизация [4, 16]. Вместе с тем, доказано, что агрессивное хирургическое лечение было неэффективным в случаях высокого потенциала злокачественности опухолей, когда было показано проведение симптоматической лекарственной терапии [14, 19].

Анализ непосредственных результатов выполненных нами оперативных вмешательств показал развитие послеоперационных осложнений у 49 (39,8%) из 123 пациентов. Наиболее частым осложнением был острый панкреатит, диагностированный у 28,5% больных. Другими осложнениями были наружный панкреатический свищ ПЖ у 18,7% оперированных, внутрибрюшные абсцессы — у 8,9%, несостоятельность гастроэнтероанастомоза — у 11,1%, нагноение послеоперационной раны — у 8,1%, перитонит — у 4,9%, аррозивное кровотечение — у 3,3%. Послеоперационная летальность у больных с НЭО ПЖ составила 7,3%. Все это было обусловлено изменением структуры эндокринной и экзокринной ткани ПЖ и возникающими расстройствами гомеостаза на фоне эндокринных нарушений [19]. Полученные нами данные вполне согласуются с результатами других исследователей, указывающих, что послеоперационные осложнения развивались у 25–70% больных с НЭО ПЖ, где острый панкреатит составляет 28–43% [4, 16].

Результаты морфологического исследования удаленных НЭО ПЖ позволили установить высокий потенциал злокачественности (G3) у 10,3% больных с инсулиномой, при гастриномах — у 27%, редких формах опухолей — в 83,3% случаев. ИГХ являлся единственным методом морфологической диагностики, позволяющим при выявлении специфических маркеров в опухоли (ХГ-А, синаптофизин) подтвердить ее нейроэндокринную природу. Оценка основных морфологических критериев (митотического индекса, индекса пролиферативной активности Ki-67) с определением степени злокачественности НЭО ПЖ (G1, G2, G3) определяла дальнейшую тактику лечения оперированных пациентов [2, 3, 19, 21, 30].

Оценка отдаленных результатов лечения проведена в сроки от 1 года до 30 лет у 65,3% больных. Общая кумулятивная 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения НЭО ПЖ составила (69,3±4,7)%, из них у больных с инсулиномой — 80%, с гастриномой — 75%, с редкими формами НЭО — 53%. Полученные нами отдаленные результаты соответствуют данным других исследователей, также считающих, что результаты лечения больных с НЭО ПЖ непосредственно зависят от своевременности диагностики и предпринятого лечения [4, 14]. После паллиативных оперативных вмешательств у больных с НЭО ПЖ общая кумулятивная 5-летняя выживаемость составила (35,0±5,4)%, что согласуется с результатами других исследователей [16, 22].

Достижения современной медицины позволяют рассчитывать на лучшие отдаленные результаты лечения больных с распространенными формами НЭО ПЖ, у которых неотъемлемой составляющей комбинированного лечения является

Таблица 2

**Варианты оперативных вмешательств у больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (n=123)**

Вид опухоли	Варианты оперативных вмешательств										
	Дистальная резекция ПЖ	Энуклеация опухоли ПЖ	Краевая резекция ПЖ	ПДР	Резекция головки ПЖ	Удаление опухоли парапанкреатической клетчатки	Резекция печени с опухолью	Резекция желудка/ГЭ с опухолью	Резекция желудка/ГЭ	Диагностическая лапаротомия	
Инсулинома (n=68)	29	23	13	-	-	-	-	-	-	3	
Гастронома (n=42)	7	9	-	-	-	3	1	5	17	-	
Редкие НЭО ПЖ (n=13)	10	-	-	2	1	-	-	-	-	-	
Всего	46 (37,5%)	32 (26,0%)	13 (10,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	5 (4,1%)	17 (13,8%)	3 (2,4%)	

Примечание. ГЭ — гастрэктомия; ПДР — панкреатодуоденальная резекция.

био-, химио- и таргентная терапия. Проведение биотерапии синтетическими аналогами соматостатина (сандостатин, октреотид) и препаратами интерферона (альфа-интерферон) обеспечивало купирование гормональных синдромов у 40–70% больных, а также оказывало противоопухолевое действие — у 8–15% и стабилизировало рост опухоли — у 30–50% [19]. Лечение химиопрепаратами (доксорубин, 5-фторурацил, этопозид, цисплатин) пациентов с НЭО ПЖ с высоким потенциалом злокачественности опухолей, а также при прогрессирующих неоплазиях с низким потенциалом злокачественности позволяло достигнуть положительного клинического эффекта в 60% случаев [22, 27]. Особые перспективы лечения больных с НЭО ПЖ возлагались на использование таргентных препаратов направленного действия (эверолимус, сунитиниб), результаты применения которых требовали дальнейшего обобщения и изучения [14, 19].

Таким образом, проведенное нами изучение современных возможностей лабораторно-инструментальной диагностики и оценки результатов оперативных вмешательств у больных с НЭО ПЖ позволило модифицировать лечебно-диагностический алгоритм при этой патологии. При наличии клинических данных, свидетельствующих о НЭО, больным выполнялись наиболее информативные лабораторные и инструментальные исследования, которые позволяли локализовать опухоль в ПЖ и оценить распространенность онкологического процесса. Выбор тактики лечения конкретного пациента определялся распространенностью онкологического процесса и степенью злокачественности опухоли.

**Выводы.** 1. Клинические проявления НЭО ПЖ имели сходство с неврологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями, что удлиняло сроки их выявления на догоспитальном этапе и диктовало целесообразность своевременного применения современных лабораторных методов диагностики, позволивших подтвердить соответствующий клинический нейроэндокринный синдром у 93–96% больных.

3. Наиболее доступными методами топической диагностики НЭО ПЖ являлись СКТ и эндоУЗИ с чувствительностью 75 и 91% соответственно, которые целесообразно было дополнять данными интраоперационного УЗИ для окончательной локализации опухоли и оценки ее связи с панкреатическим протоком и сосудами ПЖ, а также при подозрении на множественную локализацию неоплазий. Ангиография в сочетании с артериально-стимулированным забором крови

из печеночных вен и ПЭТ-КТ с 18-ФДГ являлись дополнительными методами диагностики соответственно основных форм органического гиперинсулинизма и генерализованных форм НЭО ПЖ.

4. Иммуногистохимическое исследование удаленной НЭО ПЖ являлось основным методом морфологической верификации диагноза и определения дальнейшей тактики послеоперационного лечения больных, прежде всего варианта адьювантной лекарственной терапии.

5. Основным методом лечения больных с НЭО ПЖ являлся хирургический, который позволял устранить клинко-лабораторные проявления нейроэндокринного синдрома и достигнуть общую кумулятивную 5-летнюю выживаемость у (69,3±4,7)% радикально оперированных больных, из них с инсулиномой — у 80%, с гастриномой — у 75%, с редкими формами НЭО — у 53%.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Басос С. Ф., Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н. Лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы // Вестн. хир. 2009. № 4. С. 88–91.
2. Гуревич Л. Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Практич. онкол. 2005. № 4. С. 193–201.
3. Делекторская В. В., Кушлинский Н. Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki67) // Вестн. РАМН. 2013. № 5. С. 28–37.
4. Егоров А. В., Мусаев Г. Х. и др. Факторы, определяющие непосредственные результаты хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Хирургия. 2011. № 6. С. 60–65.
5. Кондрашин С. А. Лучевая диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Мед. визуализация. 2010. № 6. С. 130–132.
6. Майстренко Н. А., Басос С. Ф., Курьин Ал. А., Гуревич Л. Е. Хирургические аспекты нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Мед. академ. журн. 2008. № 1. С. 69–79.
7. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Лысанюк М. В. Современные возможности диагностики и обоснование вариантов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы // Вестн. Рос. ВМедА. 2014. № 2. С. 316–317.
8. Макеева-Малиновская Н. Ю., Кармазановский Г. Г., Кочатов А. В., Карельская Н. А. Современные аспекты КТ-визуализации и дифференциальной диагностики нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы // Мед. визуализация. 2012. № 5. С. 40–50.
9. Силина Т. Л., Орлов С. Ю. Эндосонография в предоперационной диагностике инсулиномы // Эндокрин. хир. 2007. № 1. С. 19–23.
10. Черноусов А. Ф., Егоров А. В., Кондрашин С. А. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей и синдрома Золлингера—Эллисона // Вестн. хир. гастроэнтерол. 2007. № 3. С. 17–26.
11. Эндокринная хирургия / Под ред. И. И. Дедова, Н. С. Кузнецова, Г. А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2011. С. 352.

12. Abboud B., Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14, № 5. P. 657–665.
13. Al-Kurd A., Chapchay K., Grozinsky-Glasberg S., Maze H. Laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 17. P. 4908–4916.
14. Chen C., Yi X., He Y. Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEP-Nets): a review // *J. Gastroint. Dig. Syst.* 2013. Vol. 3, № 5. P. 2161–2169.
15. Doppman J.L., Miller D.L., Chang R. et al. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium // *Radiology.* 1991. Vol. 178. P. 237–241.
16. *Endocrine surgery* / Edited by A.E. Schwartz, D. Pertsemliadis, M. Gagner. N.Y.: Basel, 2004. 712 p.
17. Fernández-Cruz L., Molina V., Vallejos R. et al. Outcome after laparoscopic enucleation for non-functional neuroendocrine pancreatic tumours // *HPB.* 2012. Vol. 14. P. 171–176.
18. Haghghi S., Molaei M. et al. Role of endoscopic ultrasound in evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors — report of 22 cases from a tertiary center in Iran // *Asian Pacific J. Cancer Prevention.* 2012. Vol. 13. P. 4537–4540.
19. Jensen R.T., Cadiot G. et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes // *Neuroendocrinology.* 2012. Vol. 95. P. 98–119.
20. Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V. et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // *Am. J. Surg. Pathol.* Vol. 34, № 3. 2010. P. 300–313.
21. Kloppel G., Couvelard A., Perren A. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification // *Neuroendocrinology.* 2009. Vol. 90. P. 162–166.
22. Lairmore T.C., Quinn C.E., Martinez M.J. Neuroendocrine tumors of the pancreas: molecular pathogenesis and current surgical management // *Transl. Gastrointest. Cancer.* 2014. Vol. 3, № 1. P. 29–43.
23. Miron A., Calu V., Giulea C. et al. Laparoscopically treated pancreatic insulinoma. Case report // *J. Medicine and Life.* 2010. Vol. 3, № 2. P. 186–190.
24. Niina Y., Fujimori N. et al. The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Gut and Liver.* 2012. Vol. 6, № 3. P. 287–294.
25. Nölting S., Kuttner A. Chromogranin A as serum marker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a single center experience and literature review // *Cancer.* 2012. Vol. 4. P. 141–155.
26. O'Toole D., Grossman A. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers // *Neuroendocrinology.* 2009. Vol. 90. P. 194–202.
27. Okabayashi T., Shima Y. et al. Diagnosis and management of insulinoma // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, № 6. P. 829–837.
28. Puli S.R., Kalva N. et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, № 23. P. 3678–3684.
29. Rindi G., Bordi C. et al. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report // *Digestive and Liver Dis.* 2011. P. 356–360.
30. Rindi G., Klöppel G., Couvelard A. et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch.* 2007. Vol. 451. P. 757–762.
31. Rockall A.G. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US) // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007. Vol. 21, № 1. P. 43–68.
32. Schraml C., Schwenzer N. F. et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [68Ga] DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI // *Cancer Imag.* 2013. Vol. 13, № 1. P. 63–72.
33. Tan E.H., Tan C.H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 2, № 1. P. 28–43.
34. Thakker R.V., Newey P.J. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 9. P. 2990–3011.
35. Tonelli F., Giudici F. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Cancers.* 2012. Vol. 4. P. 504–522.
36. Wolin E.M. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors gastrointestinal // *Cancer Research.* 2012. Vol. 5, № 5. P. 161–168.

Поступила в редакцию 19.11.2014 г.

N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko, M.V. Lysanyuk

#### MODERN TECHNOLOGIES AND DIAGNOSTICS IN TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS

Department of faculty surgery named after S.P. Fedorov, Kirov Military Academy, Saint-Petersburg

The article presents the results of investigation and treatment of 124 patients with neuroendocrine tumors of the pancreas (NET P): insulinoma (68 cases), gastrinoma (43 cases), rare forms of tumor (13 patients). It was stated that clinical manifestations of NET P resembled the signs of neurological and gastroenterological diseases. Thus, the terms of detection would be prolonged during pre-admission stage and this validated the reasonability of well-timed application of current laboratory methods of diagnostics. An appropriate clinic neuroendocrine syndrome could be confirmed in 93–96% of patients. The authors showed that available diagnostic technique of NET P were the helical computer tomography and endoscopic ultrasound study with sensitivity 75% and 91%, respectively. It was rational to complete study with the data of intraoperative sonography for final tumor localization and its assessment in relation to the connection with pancreas duct and vessels. At the same time, it could be used in case of suspicion to multiple neoplasia. Angiography in combination with arterial-stimulated blood sampling from the hepatic vein and positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose were the additional methods of diagnostics concerning the main forms of limited hyperinsulinism and generalized forms of NET P. Immunohistochemical study of removed pancreas tumor was the main method of morphological verification of the diagnosis and it's used to develop the further strategy of postoperative treatment for patients. The surgical method of treatment of patients with NET P allowed elimination of clinical laboratory manifestations of neuroendocrine syndrome and getting general cumulative 5-year survival (69,3±4,7%) of radically operated patients.

**Key words:** *neuroendocrine tumor of the pancreas, topical diagnostics, surgical strategy, immunohistochemical typing*