

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: современные принципы диагностики и лечебной тактики

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. Отмечено, что значительная часть нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются нефункционирующими, т. е. не секретирующими в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды, и вследствие этого не сопровождающимися характерными клиническими проявлениями. В ряде случаев при нефункционирующей опухоли она обнаруживается случайно и является по сути дела инциденталомой. К сожалению, нередко диагностический поиск начинается при выявлении отдаленных метастазов нейроэндокринных опухолей и развитии раковой кахексии. Показано, что за последние годы некоторые авторы отмечают положительный сдвиг – в первый год от начала заболевания причину болезни удается установить в 45–55% наблюдений. Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы является крайне сложной задачей, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты. В настоящее время единственным радикальным методом лечения функционирующих гормональных опухолей поджелудочной железы является хирургический. Указано, что симптоматическая терапия может рассматриваться лишь как этап предоперационной подготовки больного. Показанием к хирургическому лечению в этой ситуации наряду с неэффективностью консервативного лечения считается размер обнаруживаемых образований 2 см и более, что является фактором риска отдаленных метастазов. Согласно современным пациентам с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в 70–92% случаев они являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию. Считается, что большие размеры опухолей не являются противопоказанием к операции, а если новообразование нефункционирующее, размером до 1 см, то возможно кратковременное наблюдение. Любые опухоли, обнаруженные в области поджелудочной железы, должны быть вылуцены, либо если это возможно – широко иссечены. Анализируется рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических методов, которые дают возможность значительно продлить жизнь, улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринные опухоли, желудочно-кишечный тракт, инсулинома, гастринома, ВИПома, клиническая картина, диагностика, дифференцировка, хирургическое лечение, консервативные методы лечения.

Введение. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) являются достаточно редкими заболеваниями, встречающимися, по данным современных исследований, примерно у 2–5 человек на 1 млн населения в год и составляют 5% от всех опухолей pancreas [6, 9]. НЭО образованы клетками с фенотипом, подобным нормальным энтерохромаффинным клеткам, вырабатывающим гормоны. Выделяют приблизительно 14 различных видов подобных клеток, что делает желудочно-кишечный тракт фактически самым большим эндокринным органом человека. Отличительной особенностью нейроэндокринных клеток является секреция общих и специфических маркеров. К общим маркерам, выделяемым всеми клетками, относятся хромогранин А, синаптофизин и нейрон-специфическая энолаза [12].

Опухоли из нейроэндокринных клеток ПЖ нередко бывают злокачественными (10–15% вырабатывающих инсулин, до 80% – глюкагон, 70–92% – нефункционирующих) [6]. Значительная часть НЭО ПЖ являются нефункционирующими, т. е. не секретирующими в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и

полипептиды, и вследствие этого не сопровождающимися характерными клиническими проявлениями. В ряде случаев НЭО обнаруживается случайно и является по сути дела инциденталомой [16]. К сожалению, нередко диагностический поиск начинается при выявлении отдаленных метастазов НЭО и развитии раковой кахексии [4].

В начале XX в. впервые был предложен термин «карциноид» для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением [3]. В 1969 г. А. Pearse [23] предложил использовать аббревиатуру APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, что означает захват и декарбоксилирование предшественников аминов) для клеток, способных продуцировать нейрон-специфические полипептидные гормоны и биогенные амины.

Приводим классификацию НЭО ПЖ Всемирной организации здравоохранения 2010 г. [12, 20], которая включает 3 класса в зависимости от индекса пролиферативной активности Ki-67% (количество митозов) и является наиболее прогрессивной в настоящее время:

1. Grade 1 (индекс Ki-67) менее 2;
2. Grade 2 (индекс Ki-67) 2–20;
3. Grade 3 (индекс Ki-67) более 20.

НЭО ПЖ могут быть доброкачественными и злокачественными; гормонально-активными и нефункционирующими. Среди нефункционирующих опухолей 40–50% бывают злокачественными, а иногда их число достигает 70% [10, 18]. В настоящее время функционирующие опухоли *pancreas* принято делить на две группы: ортоэндокринные, секретирующие гормоны, свойственные физиологической функции островков, и параэндокринные, выделяющие гормоны, не свойственные им [9]. Как правило, новообразованиям островков Лангерганса, особенно злокачественным, свойственна полигормональная секреция. «Чистые» опухоли являются редкостью. Тем не менее превалирование секреции того или иного гормона приводит к развитию определенного клинического эндокринного синдрома.

Перед врачами, занимающимися проблемами диагностики и лечения НЭО, стоят 3 последовательно решаемые задачи: 1) установление синдромного диагноза (при функционирующей опухоли); 2) проведение топической диагностики; 3) определение лечебной тактики.

Как правило, в настоящее время постановка синдромного диагноза у этих больных не представляет больших сложностей. Труднее обстоит дело с топической диагностикой НЭО, так как размеры более чем половины из них не превышают 1 см. Также немалые трудности возникают при диагностике синдрома множественной эндокринной неоплазии, частью которого в 15–60% случаев является НЭО поджелудочной железы [4, 13]. До конца не определен наиболее рациональный диагностический алгоритм при случайном выявлении опухоли или ее отдаленных метастазов.

Ортоэндокринные опухоли. Инсулинома – опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется гипогликемическим симптомокомплексом [1, 9]. Ее типичные признаки характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 году: а) развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натошак или после физической нагрузки; б) снижение уровня сахара крови (ниже 2,2 ммоль/л) во время приступа; в) быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы. Примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела, вплоть до развития ожирения, обусловленное необходимостью частого приема углеводной пищи в качестве «лекарства» [4]. Среди лабораторных показателей при подозрении на инсулиному важное значение имеет исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ), проинсулина и С-пептида. Подавляющее число инсулином не превышает в размерах 0,5–2 см в диаметре, вследствие чего у 20% больных их не удается обнаружить даже при повторных вмешательствах [9]. Злокачественные инсулиномы составляют 10–15% от общего их числа, причем треть из них метастазирует [4, 13]. У 4–14%

больных инсулиномы множественные, причем около 2% новообразований располагаются вне *pancreas* (дистопия) [11].

Глюкагонома (опухоль Маллисона) – опухоль из альфа-клеток островков Лангерганса, секретирующая глюкагон. Глюкагономы обычно достигают значительных размеров. Они встречаются с частотой 1 случай на 20 млн населения в год [11]. Эти опухоли располагаются чаще всего в теле или хвосте *pancreas* и только 20% в головке органа. В 86% случаев альфа-клеточные образования злокачественны. При глюкагономах развивается сложный симптомокомплекс, наиболее часто включающий дерматит, диабет, анемию и похудание [3, 13]. Лечение больных глюкагономой – хирургическое и химиотерапевтическое. Препаратами выбора при глюкагономе являются стрептозотонин и дакарбазин, позволяющие годами поддерживать ремиссию злокачественного процесса [9, 10].

Соматостатинома (дельта-клеточная опухоль островков Лангерганса) – встречается крайне редко [3]. При ней часто отмечается холелитиаз, сахарный диабет, диарея или стеаторея, гипохлоргидрия, анемия, похудание. По-видимому, многие проявления опухоли являются результатом блокирующего действия соматостатина (лекарственный препарат сандостатин (октреотид) – синтетический аналог этого гормона) на ферментативную функцию ПЖ и секрецию других гормонов островками Лангерганса, вследствие чего этот симптомокомплекс иногда называют «ингибирующий синдром» [10, 21].

Параэндокринные опухоли. Гастринома (синдром Золлингера – Эллисона – СЗЭ) – опухоль из G-клеток, которые в физиологических условиях в ПЖ либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольших количествах только в слизистой оболочке крупных выводных протоков. Данный тип НЭО занимает второе место по частоте среди всех гормонально-активных новообразований ПЖ (20–30%), уступая первое место лишь инсулиноме [5]. Гастриномы встречаются довольно редко. По современным данным, ежегодно выявляют 2–4 новых случая на 1 млн населения и примерно у 0,1% больных язвенной болезнью, 0,6% среди лиц, оперируемых по поводу язвенной болезни, и у 2% пациентов с рецидивом язвы после произведенного ранее хирургического вмешательства по поводу гастродуоденальных язв [9, 13].

В 1955 г. американскими хирургами Золлингером и Эллисоном был описан синдром, который назван СЗЭ с наличием характерного комплекса симптомов: тяжелой рецидивирующей язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, гиперсекреторной активностью слизистой оболочки желудка и эндокринных гастрин-продуцирующих опухолей (ПЖ или иной локализации) [3]. В *pancreas* в 75% случаев опухоли локализируются в головке, растут хотя и медленно, но обладают более злокачественным потенциалом, чем дуоденальные, и могут давать метастазы в лимфатические узлы или печень (75–80% уже на момент диагностики) [3, 11]. Четко прослеживается вероятность

озлокачествления гастрином в зависимости от размеров первичной опухоли. Спорадические гастриномы растут медленно, в 34% случаев они бессимптомны. Как уже отмечалось, гастриномы после инсулином занимают второе место среди эндокринных опухолей поджелудочной железы. Характерным признаком для СЗЭ является диарея (до 30 раз в сутки), которая наблюдается у 30–65% больных, а у 10–20% пациентов диарея является ведущим клиническим симптомом, иногда сочетаясь с умеренно выраженными диспептическими расстройствами при отсутствии болей в животе [4]. Диарея может быть как постоянной, так и интермиттирующей. Диагноз гастрином ставится в первую очередь с помощью биохимических исследований. В крови у пациентов обнаруживают повышение уровня гастрина G-17 в 80% случаев, в 20% – G-34. Если pH желудочного сока более 2,5, диагноз гастриномы можно исключить. Кроме упомянутых вариантов гастрина, гастриномы в 17–50% случаев секретируют панкреатический пептид, в 20–30% – инсулин, в 33% – глюкагон, в 35% – соматостатин, в 29% – мотилин, в 20% – нейротензин, в 10% – гастрин релизинг-пептид, хромогранины А, В и С [13]. У 93% пациентов обнаруживаются пептические язвы, в 36% случаев они множественные. Возникающие при этом осложнения (перфорации, кровотечения, стеноз пилорического отдела) – основная причина летальности [11, 13].

Характерным для СЗЭ является устойчивость к проводимому стандартному противоязвенному лечению. Лишь применение современных мощных антисекреторных препаратов в довольно высоких дозировках позволяет купировать болевой синдром. На сегодняшний день хирургический метод способен излечить больных гастриномой. После удаления первичной опухоли симптомы, связанные с гиперсекрецией гормонов, исчезают. Однако в большинстве случаев гастриномы широко метастазируют в печень, лимфатические узлы, кости. При метастазах в печень лишь 30% пациентов доживают до 5 лет [18].

ВИПома (синдром Вернера – Моррисона) – опухоль ПЖ, которая продуцирует вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и составляет около 5% всех гормонопродуцирующих опухолей *pancreas*. Иногда заболевание называют панкреатической холерой. Более 70% ВИПом злокачественны (по некоторым данным, в 85–100%), причем у 2/3 больных на момент установления диагноза имеются печеночные метастазы. Они могут также метастазировать в легкие, кости, кожу [10, 13]. В клинической картине *ВИПомы* на первый план выходит постоянная или интермиттирующая диарея в объеме более 1 л в сутки, а иногда достигающая 10–15 л. Это приводит к выраженному обезвоживанию организма и водно-электролитным нарушениям. Хирургическое лечение эффективно только при радикальном удалении всей функционирующей опухолевой ткани, что удается далеко не всегда [2, 6]. При невозможности установить локализацию опухоли при явных клинико-лабораторных проявлениях заболевания рекомендуется резекция

дистальной части ПЖ, где наиболее часто локализуется ВИПома.

Кортикотропинома – эндокринная опухоль ПЖ. Эктопическая секреция адренкортикотропно-подобного гормона может наблюдаться во многих органах и тканях, в том числе и в *pancreas*. Клинический симптомокомплекс при этом выражается глюкокортикоидным гиперкортицизмом. Эктопическая кортикотропинома ПЖ обычно выявляется уже в стадии метастазирования, поэтому хирургическое лечение заболевания заключается в паллиативном вмешательстве. Рекомендуется двусторонняя адреналэктомия, что устраняет проявления гиперкортицизма. Возможно также медикаментозное воздействие на функцию коры надпочечников с помощью хлоридана и элиптиена [9]. По последним данным, применение сандостатина дает хорошие результаты [13, 15].

Паратириннома – гормональная опухоль ПЖ. Гиперкальциемия как ведущий признак эндокринных опухолей поджелудочной железы – явление редкое. Эктопическая секреция паратгормона при апудомимах ПЖ окончательно не доказана, поскольку трудно решить, являются ли проявления гиперпаратиреоза результатом опухоли *pancreas* или это составная часть множественной эндокринной неоплазии [3, 10], которая нередко наблюдается при островковоклеточных новообразованиях.

Карциноиды (серотониномы) представляют наиболее частую группу НЭО желудочно-кишечного тракта. В ПЖ они встречаются очень редко, их описано в литературе всего 100 случаев. Это злокачественные опухоли, которые в 69–88,4% случаев дают метастазы и резистентны к терапии [18]. Карциноиды развиваются из так называемых ЕС-клеток ПЖ с неизвестной физиологической функцией. Характерной особенностью для них является продукция серотонина. При высоком уровне серотонина у пациентов наблюдается карциноидный синдром, характеризующийся наличием так называемых «приливов», повышением артериального давления, диареей, сердечно-сосудистыми расстройствами и т. д. (подробнее см. в разделе клиника и диагностика). Наиболее часто карциноиды обнаруживаются в легких, в тонкой и прямой кишках. Карциноидные опухоли составляют 0,1% всех злокачественных новообразований человека и 1% от злокачественных опухолей пищеварительного тракта [10]. Возникают карциноиды из желудочно-кишечных энтерохромаффинных клеток. К моменту постановки первичного диагноза метастазы определяются у 45% больных. Пятилетняя выживаемость всех карциноидов независимо от локализации составляет примерно 50% [13].

Лабораторная диагностика позволяет выявить в крови пациентов высокие уровни серотонина, гистамина и 5-окситриптофана, а также повышенную экскрецию с мочой 5-оксииндолуксусной кислоты. Медикаментозное лечение карциноидного синдрома заключается в комбинированном использовании антагонистов H1- и H2-рецепторов гистамина или

метилдопы. Положительный эффект получен от применения сандостатина [9, 21].

Диагностика. За последние годы некоторые авторы отмечают положительный сдвиг – в первый год от начала заболевания причину болезни удается установить в 45–55% наблюдений [4].

Лабораторная диагностика НЭО в настоящее время основана на определении уровня неспецифических маркеров опухолей и прежде всего хромогранина А и синаптофизина.

Топическая диагностика НЭО состоит из последовательно чередующихся двух этапов: дооперационной и интраоперационной диагностики. Первым и наиболее простым из них является ультразвуковое исследование (УЗИ) [7]. Однако диагностические возможности УЗИ значительно ограничены необходимостью в большинстве случаев выявлять основной очаг и его метастазы размерами менее 2 см, а нередко и до 5–10 мм. Следующий ультразвуковой метод диагностики – это эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ). Методика получила широкое распространение относительно недавно. Однако этот метод диагностики в настоящее время стал одним из ведущих во всем мире, позволяющим выявлять до 80–95% НЭО, и является зачастую единственным исследованием, позволяющим обнаружить локализацию образования до 5–6 мм, а также гастринумы в двенадцатиперстной кишке [4].

К неинвазивным методам диагностики, несущим лучевую нагрузку, прежде всего относится компьютерная томография (КТ). В настоящее время для выявления очаговых образований ПЖ применяется КТ только с внутривенным усилением. Этот способ диагностики позволяет локализовать до 45–70% всех НЭО гепатопанкреатодуоденальной области и их метастазов [4, 9].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется в целях диагностики НЭО довольно давно, однако она не получила для этой цели широкого распространения. Чувствительность МРТ составляет 55–90% [4]. Диагностические возможности и КТ, и МРТ значительно снижаются при необходимости выявить локализацию множественных гастрином и инсулином [11, 14].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – новая методика диагностики злокачественных опухолей с использованием различных естественных метаболитов, меченных радиоактивными изотопами. В отличие от методик структурного сканирования (УЗИ, КТ, МРТ) ПЭТ является вариантом функционального сканирования с высокой разрешающей способностью и обладает специфичностью (до 95%) – это единственная неинвазивная специфичная методика [10, 17].

Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, мечеными In-111, для диагностики НЭО применяется уже более 40 лет и в настоящее время является обязательной при проведении диагностического поиска в большинстве стран мира. Ее чувствительность довольно высока, составляя в среднем 60–85%, и не зависит от размера очага, позволяя выявить НЭО до 5 мм в

диаметре и их отдаленные метастазы [4, 18]. Среди инвазивных методик топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной области наибольшее распространение получила ангиография (суперселективная целиакография и верхняя мезентерикография). Данная методика позволяет в 70–85% случаев поставить правильный диагноз, так как НЭО часто гиперваскулярны [9]. Отрицательными моментами ангиографии являются относительно высокое число ложноположительных результатов и несоответствие данных о локализации опухоли на основании пред- и интраоперационных исследований, достигающие иногда 5–30% [4].

Существует ряд методов диагностики, основанных на определении гормональной активности НЭО. Технику чрескожно-чреспеченочной катетеризации воротной вены (ЧЧКВВ) разработали и впервые описали в – 70-х годах XX в., и с этого времени для топической диагностики гормонально-активных НЭО стала применяться и суперселективная катетеризация вен *rapscas* с забором крови и определением в ней уровня гормона, продуцирующегося опухолью. Чувствительность методики достигает 85–100%, и на нее не влияют ни размер, ни расположение опухоли [9]. В 90-е годы прошлого столетия разработали метод определения локализации инсулином – забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции – артериально стимулированный забор крови различных отделов поджелудочной железы кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня ИРИ и С-пептида. Чувствительность данной методики также, как и ЧЧКВВ, достигает 89–100%. Однако, в отличие от ЧЧКВВ, она лишена осложнений, которые могут возникнуть при пункции печени. В последние годы для улучшения результатов интраоперационной ревизии обязательным стало применение интраоперационного УЗИ, которое позволяет выявить инсулиному и другие интрапанкреатические опухоли, а также их метастазы в 95–100% случаев [4, 9].

Таким образом, диагностика НЭО поджелудочной железы является крайне сложной задачей, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты.

Лечение НЭО ПЖ. В настоящее время единственным радикальным методом лечения функционирующих НЭО поджелудочной железы является хирургический. Симптоматическая терапия может рассматриваться лишь как этап предоперационной подготовки больного [1, 12]. Показанием к хирургическому лечению в этой ситуации наряду с неэффективностью консервативного лечения считается размер обнаруживаемых образований 2 см и более, что является фактором риска отдаленных метастазов [6, 22].

Согласно современным воззрениям, пациенты с нефункционирующими НЭО ПЖ подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в 70–92% случаев НЭО являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную

резекцию [6]. Большие размеры опухолей не являются противопоказанием к операции, а если новообразование нефункционирующее, размером до 1 см, возможно кратковременное наблюдение. Любые опухоли, обнаруженные в области поджелудочной железы, должны быть вылущены либо, если это возможно, широко иссечены. В ходе операции удаляют все дуоденальные опухоли, все опухоли в головке pancreas и при необходимости выполняют панкреатодуоденальную резекцию, центральную резекцию или дистальную резекцию ПЖ. В большинстве случаев тактика при НЭО (исключая гормонально активные) должна быть такой же, как при раке ПЖ. При нефункционирующих злокачественных НЭО показана расширенная и даже комбинированная резекция (с удалением соседних органов) [6, 8]. Полное удаление опухоли и метастазов в печень дает возможность добиться 80% 5-летней выживаемости [19, 22]. Иллюстрацией онкологической перспективности и необходимости циторедуктивных вмешательств на современном этапе является трансплантация печени при ее изолированном метастатическом поражении [17].

В то же время лечение метастатических форм НЭО невозможно без дополнительной химио- и симптоматической терапии.

Лечение интерфероном показано при опухолях с низкой пролиферативной активностью как в первой, так и во второй линии, а также в качестве второй линии после химиотерапии. Комбинация интерферона и аналогов сандостатина целесообразна при клинически манифестированных формах НЭО [13].

В последнее время открылись новые возможности терапии злокачественных нейроэндокринных опухолей, что связано с внедрением в клиническую практику радионуклидной терапии октреосканом. 5-летняя выживаемость пациентов, пролеченных этим методом, составила 50%.

В настоящее время принято считать, что комбинация стрептозотоцина и доксорубина более эффективна при высокодифференцированных НЭО, а при анаплазированных НЭО предпочтение отдается сочетанию цисплатина и эпопозида (эффект достигается в 67% случаев). На сегодняшний день химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО, а также при опухолях, резистентных к другим видам лечения [15].

Заключение. Основными лечебными задачами при НЭО ПЖ являются удаление первичной опухоли, торможение опухолевого роста, подавление гормональной экспрессии, улучшение качества жизни больных. Хирургическое лечение остается методом выбора и единственным способом, дающим возможность добиться выздоровления. Рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических методов дает возможность значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Литература

1. Бойко, Н.И. Апудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных / Н.И. Бойко, М.П. Павловский, Р.В. Кеминь // Современ. аспекты хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С. 51–55.
2. Горбунова, В.А. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей / В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, А.Е. Кузьминов // Современ. онкология. – 2010. – № 1. – С. 30–35.
3. Гуревич, Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта / Л.Е. Гуревич // Практик. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 193–201.
4. Егоров, А.В. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / А.В. Егоров, Н.М. Кузин // Практик. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 206–212.
5. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей / Е.Н. Имянитов // Практик. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 202–205.
6. Коханенко, Н.Ю. Трудности дифференциальной диагностики нефункционирующих нейроэндокринных опухолей и экзокринного рака поджелудочной железы / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 31–38.
7. Коханенко, Н.Ю. Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 62–68.
8. Коханенко, Н.Ю. Исследование качества жизни пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции и панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника в разные сроки после операции / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 48–51.
9. Кузин, Н.М. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / Н.М. Кузин, А.В. Егоров. – М.: Медицина, 2010. – 208 с.
10. Кэплин, М. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей / М. Кэплин, Л. Кволс. – М.: Практик. Медицина. – 2011. – 224 с.
11. Симоненко, В.Б. Нейроэндокринные опухоли / В.Б. Симоненко, П.А. Дулин, А.В. Маканин. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 240 с.
12. Черноусов, А.Ф. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко / А.Ф. Черноусов, А.В. Егоров, Г.Х. Мусаев // Хирургия. – 2013. – № 7. – С. 13–19.
13. Янкин, А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта / А.В. Янкин // Практик. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 227–233.
14. Caplin, M.E. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors / M.E. Caplin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 224–233.
15. De Dosso, S. The targeted therapy revolution in neuroendocrine tumors: in search of biomarkers for patient selection and response evaluation / S. De Dosso [et al.] // Cancer Metastasis Rev. – 2013. – Vol. 32 (3–4). – P. 465–477.
16. Fraenkel, M. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature / M. Fraenkel [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2014. – Vol. 21 (3). – P. 153–163.
17. Frilling, A. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases / A. Frilling [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 8–21.
18. Kalt, G.A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors / G.A. Kalt, G.M. Besser, A.B. Grossman // End. Reviews. – 2004. – Vol. 25 (3). – P. 458–511.
19. Mayo, S.C. Emerging Approaches in the Management of Patients with Neuroendocrine Liver Metastasis: Role of liver-directed and systemic therapies / S.C. Mayo [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2013. – Vol. 216 (1). – P. 123–134.
20. McCall, C.M. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both

- Ki-67 proliferative index and mitotic rate / C.M. McCall [et. al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2013. – Vol. 37 (11). – P. 1671–1677.
21. Oumpanakis, C. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / C. Oumpanakis, M.E. Caplin // Semin. Oncol. – 2013. – Vol. 40 (1). – P. 56–68.
22. Partelli, S., GEP-NETS update: surgery of neuroendocrine tumors / S. Partelli [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 171 (4). – P. 153–162.
23. Pearse, A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept / A.G. Pearse // J. Histochem. Cytochem. – 1969. – Vol. 17. – P. 303–313.

T. Sh. Morgoshiya, S.S. Mosoyan

Neuroendocrine pancreatic tumors: contemporary principles of diagnostics and treatment tactics

Abstract. *Noted, that a significant part of the neuroendocrine pancreatic tumors are nonfunctioning, id est. not secreting into blood a variety of gastrointestinal hormones and polypeptides and as a result, not accompanied by typical clinical manifestations. In some cases, with nonfunctioning tumors it occurs randomly and is in fact appears to be incidentaloma. Unfortunately, the scan search often starts in the detection of distant metastases of neuroendocrine tumors and development of cancer cachexia. It is shown that in recent years some authors have noted a positive shift – in the first year from the onset of the disease, the cause of the disease cannot be defined in 45–55% of cases. Diagnostics of neuroendocrine tumors of the pancreas is a highly complex task, the solution of which depends on the choice of treatment and its remote results. Currently, the only radical method of treatment of hormonally functioning tumors of the pancreas is a surgical method. It is shown that symptomatic therapy can be only considered as a stage of preoperative preparation of a patient. The indication for surgical treatment in this situation, along with the ineffectiveness of conservative treatment is the size of detectable formations of 2 cm or more, which is a risk factor of distant metastases. According to modern views, patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas are subjects for surgical treatment. Given that in 70–92% of cases they are malignant, most often distal or extensive pancreatoduodenal resection used. Currently, it is noted that the large size of the tumors are not a contraindication to surgery and if the tumor dormant and up to 1 cm size, then a short-term observation is possible. Any tumors found in the pancreas, need to be enucleated or, – if possible – widely excised. There are analyzed the rational and integrated use of modern arsenal of surgical and therapeutic methods, which significantly prolong life, improvement of its quality in patients with metastatic forms of neuroendocrine tumors of the pancreas.*

Key words: *pancreas, neuroendocrine tumor, gastrointestinal tract, insulinoma, gastrinoma, Vipoma, clinical picture, diagnosis, differentiation, surgical treatment, conservative methods of treatment.*

Контактный телефон: +7-905-207-05-38; e-mail: temom1972@mail.ru