

# Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Robert T. Jensen, Guillaume Cadiot, Maria L. Brandi, Wouter W. de Herder,  
Gregory Kaltsas, Paul Komminoth, Jean-Yves Scoazec,  
Ramon Salazar, Alain Sauvanet, Reza Kianmanesh  
и др. участники согласительной конференции в Барселоне  
*Neuroendocrinology* 2012; 95: 98–119

*Перевод: Д.Г. Бельцевич*

## Сокращения:

<sup>11</sup> C-5-НТР – <sup>11</sup> C-5-гидрокситриптофан	MPT – магнитно-резонансная томография
<sup>18</sup> F-DOPA – 18-флуородигидроксифенилаланин	МЭН-I – множественные эндокринные неоплазии I типа
<sup>18</sup> F-DOPA-ПЭТ – 18-флуородигидрокси-фенилаланин позитронная эмиссионная томография	НСЭ – нейроспецифическая эндолаза
5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота	ПДР – панкреатодуоденальная резекция
<sup>68</sup> Ga-DOTATOC – <sup>68</sup> Ga-тетрауксусная кислота-тирозин3-октреотид	ПЖ – поджелудочная железа
VHL – синдром фон Хиппеля–Линдау	П-НЭК – панкреатические нейроэндокринные карциномы
АКТГ – адренокортикотропный гормон	П-НЭО – панкреатические нейроэндокринные опухоли
БЖС – базальная желудочная секреция	ПП – панкреатический полипептид
ВИП – вазоинтестинальный пептид	ПТГ – паратиреоидный гормон
ГН – гастрин натошак	ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ГПТ – гиперпаратиреоз	РТТ – радиотаргетная терапия
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	РЧА – радиочастотная абляция
ДПК – двенадцатиперстная кишка	СРС – сцинтиграфия рецепторов к соматостатину
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	УЗИ – ультразвуковое исследование
ЗЭС – синдром Золлингера–Эллисона	ХГ – хорионический гонадотропин
ИГХ – иммуногистохимическое исследование	ЦНС – центральная нервная система
ИПП – ингибиторы протонной помпы	ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия
КТ – компьютерная томография	ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЛГ – лютеинизирующий гормон	



Бельцевич Дмитрий Германович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: beltsevich@rambler.ru

### Соответствие терминов:

**Foregut** – НЭО переднего отдела первичной кишки (бронхи, тимус, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа).

**Midgut** – НЭО среднего отдела первичной кишки (тонкая кишка, слепая кишка, червеобразный отросток, восходящая ободочная кишка).

**Hindgut** – НЭО заднего отдела первичной кишки (поперечная ободочная, нисходящая, сигмовидная, прямая кишка).

## ВВЕДЕНИЕ

Панкреатические нейроэндокринные опухоли (П-НЭО) представлены как функционирующими опухолями, так и новообразованиями без определенной функциональной активности [1–4]. Нефункционирующие П-НЭО часто секретируют панкреатический полипептид (ПП), хромогранин А, нейроспецифическую эналазу (НСЭ), хорионический гонадотропин (ХГ), кальцитонин, нейротензин и другие пептиды, обычно не проявляются клиническими симптомами и в связи с этим считаются нефункционирующими опухолями [2, 3, 5–7]. В этой части рекомендаций рассматриваются только функционирующие П-НЭО. Отдельно обсуждаются две группы: наиболее часто встречающиеся опухоли (инсулинома и гастринома) и другие опухоли (подробно описанные и реже встречающиеся), так называемые редкие функционирующие П-НЭО (см. таблицу) [1–4]. Гастринома – НЭО, обычно локализуемая в ДПК или поджелудочной железе (ПЖ), секретирует гастрин и является причиной синдрома Золлингера–Эллисона (ЗЭС). ЗЭС характеризуется гиперсекрецией соляной кислоты, проявляющейся резистентным язвенным поражением ДПК и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [8–10]. В этой части рекомендаций ЗЭС при панкреатических и дуоденальных гастриномах будут рассматриваться совместно из-за отсутствия различий в клинической картине [8, 10]. Также будут обсуждены специфические вопросы, связанные с наследственными формами гастрином, ассоциированных с синдромом множественных эндокринных неоплазий I типа

(МЭН-I) – 25% наблюдений [11, 12]. Инсулинома – НЭО, локализуемые в ПЖ, секретирующие инсулин. Инсулиномы – причины клинического синдрома, проявляющегося симптомами, связанными с гипогликемией [2, 13–15]. Симптомы обусловлены вторичными проявлениями со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в ответ на голод (головная боль, спутанность сознания, зрительные нарушения) или выбросом катехоламинов в ответ на гипогликемию (профузный пот, тремор, дрожь и т.д.) [2, 3, 13–15].

Среди редких П-НЭО – ВИПомы, сомато-статиномы, соматолиберинпродуцирующие опухоли, опухоли, продуцирующие адренокортикотропный гормон (АКТГ), опухоли с карциноидным синдромом или гиперкальциемией (эктопированные паратиромы) (см. таблицу) [1–5, 7]. Каждая из представленных редких П-НЭО связана с определенным клиническим синдромом, возникающим в ответ на эктопическую гиперпродукцию гормонов. В отношении других редких П-НЭО, считающихся причиной специфических синдромов, имеются лишь несколько опубликованных наблюдений и спорные описания семиотики (см. таблицу) [1–5, 7].

## Эпидемиология и клинико-морфологические проявления функционирующих П-НЭО

### Эпидемиология и клинико-морфологические проявления гастрином

#### Эпидемиология гастрином

Выявляемость гастрином составляет 0,5–2 случая на 1 млн населения в год, это часто встречающаяся функционирующая П-НЭО со злокачественным потенциалом более чем у 30% опухолей [1, 2, 8, 9]. Ранее полагали, что дуоденальные гастриномы редки и составляют не более 20%, однако, по последним данным, при спорадическом варианте ЗЭС дуоденальная локализация отмечается в 50–88%, при ЗЭС в рамках МЭН-I – в 70–100% наблюдений [8, 16, 17]. В редких случаях гастриномы выявляются в брюшной полости вне ПЖ и ДПК: в желудке, печени, желчных путях, яичниках (5–15%); внеабдо-

минально: в сердце, при мелкоклеточном раке легкого [8, 16–18]. Точное место происхождения спорадических гастрином ПЖ неизвестно, однако дуоденальные гастриномы при ЗЭС/МЭН-I (которые встречаются у 70–100%) происходят из участков диффузной G-клеточной пролиферации [16, 19].

### **Клинико-морфологические проявления гастрином**

Как и другие гастроэнтеропанкреатические НЭО, гастриномы классифицируются в соответствии как с классификацией ВОЗ [20], системой TNM, так и с градацией ENETS [21]: все классификации имеют прогностическую значимость [3, 22–30]. В соответствии с классификацией ВОЗ-2010, гастриномы градации G1–G2, обычно более 1 см, характеризуются местной инвазией и/или регионарными лимфатическими метастазами [8, 16, 17, 20, 31]. При гастриномах ПЖ печеночные метастазы встречаются гораздо чаще (22–35%), чем при дуоденальных (0–10%) [8, 17, 18, 31]. Гастриномы ПЖ обычно больше размером (в среднем 3,8 см, 6% < 1 см), в то время как дуоденальные гастриномы обычно небольшие (в среднем 0,93 см, 77% < 1 см) [8, 31–33]. Гастриномы ПЖ могут выявляться в любой части ПЖ, тогда как дуоденальные опухоли в основном находятся в начальной части ДПК, включая луковицу [8, 17, 18, 31]. Интраоперационно 70–85% гастрином выявляются в верхненаружном квадранте (ДПК и головка ПЖ), так называемый треугольник гастриномы [8, 17, 18, 34]. МЭН-I – ауто-сомнодоминантный синдром, выявляемый у 20–30% больных с ЗЭС [11, 12]. 70–100% наблюдений дуоденальных опухолей при МЭН-I проявляются ЗЭС, при этом опухолевое поражение почти всегда носит мультицентрический характер [11, 16, 17, 35, 36]. Большинство гастрином гистологически хорошо дифференцированы и имеют трабекулярное или псевдоглангулярное строение. Пролиферативная активность (индекс Ki67) колеблется от 2 до 10%, у большинства ближе к 2%. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) большинство гастрином окрашиваются на гастрин [8, 17].

### **Инсулинома: эпидемиология и клинико-морфологические проявления (см. таблицу)**

#### **Эпидемиология инсулином**

Инсулинома – наиболее часто встречающаяся опухоль из функционирующих П-НЭО, выявляемость оценивается в 1–3 случая на 1 млн населения в год [1–3, 13–15]. Злокачественные опухоли встречаются с частотой менее 10%. Возрастной пик заболеваемости – пятая декада жизни, несколько чаще болеют женщины. Приблизительно 10% мультицентричны и 5% ассоциированы с МЭН-I [1, 2, 11, 13, 15, 26]. Изолированные спорадические инсулиномы обычно излечиваются резекцией ПЖ [13–15, 26]. Для правильного лечения требуется мультидисциплинарная команда специалистов [13–15, 26].

### **Редкие функционирующие П-НЭО: эпидемиология и клинико-морфологические проявления (см. таблицу) [1–5, 37, 38]**

Редкие функционирующие П-НЭО включают: глюкагономы, ВИПома, соматостатиномы, опухоли, продуцирующие соматолиберин, АКТГ, П-НЭО, ассоциированные с карциноидным синдромом или гиперкальциемией. Еще реже может быть выявлен один из 5 редких синдромов, проявляющихся гиперсекрецией кальцитонина, ренина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эритропоэтина и инсулиноподобный фактор роста [1–5, 7, 37, 38]. Статус этих синдромов неясен из-за небольшого числа наблюдений [1–3, 5, 7, 37, 38]. Редкие функционирующие П-НЭО составляют менее 10% всех П-НЭО [2, 5], у большинства пациентов (40–90%) выявляются печеночные метастазы. Соматостатиномы могут находиться в ПЖ и тонкой кишке, однако дуоденальные опухоли редко проявляются клинически выраженным синдромом (синдром соматостатиномы) [2, 37, 39]. Другие редкие функционирующие П-НЭО, как и соматостатиномы, могут выявляться экстрапанкреатически, большинство из них гистологически принадлежит ко 2-й группе по классификации ВОЗ. Для оценки выживаемости при редких функционирующих П-НЭО данных литературы недостаточ-

но. У больных со злокачественными опухолями возможны полигормональная продукция или изменение гормонального профиля с течением времени. Наибольшая частота ассоциированности при редких функционирующих П-НЭО с МЭН-I при глюкагономах составляет 3% и ВИПомах – 3%, при соматостатиномах и при соматолиберинпродуцирующих опухолях – менее 1% [11, 40]. Соматостатиномы, особенно периампулярной локализации, в 10% наблюдений ассоциированы с нейрофиброматозом I типа (болезнь Реклингхаузена), но почти все эти случаи гормонально-неактивны [5, 11, 39].

## Прогноз и выживаемость при функционирующих П-НЭО и МЭН-I

### Гастронома: прогноз и выживаемость [8, 9, 18, 41, 42]

Перспективные исследования выявили инвазивный опухолевый рост приблизительно у 25% больных со спорадическим ЗЭС и у 15% – с ЗЭС/МЭН-I [8, 9, 31, 41, 43]. Печеночные метастазы при гастрономах выявляются приблизительно в 30–40% случаев [44], при дуоденальных гастрономах – в 5–10%, при гастрономах ПЖ – в 20–25% [8, 9, 31, 41]. Метастазы в печень являются наиболее важным прогностическим фактором, 10-летняя выживаемость без печеночных метастазов составляет 90–100%, с метастазами – 10–20% [8, 9, 31, 41, 42]. Отрицательными прогностическими предикторами, кроме метастазов в печень, также являются [8, 9, 18, 25, 31, 41, 42, 45–48]:

- неадекватный контроль кислотности;
- метастазы в региональные лимфоузлы ( $p = 0,03$ );
- женский пол ( $p < 0,001$ );
- отсутствие MEN1 ( $p < 0,001$ );
- короткий анамнез ( $p < 0,001$ );
- значительно повышенный уровень гастринна натощак – ГН ( $p < 0,001$ );
- большая первичная опухоль (1–3 см) ( $p < 0,001$ );
- гастронома ПЖ ( $p < 0,001$ );
- развитие АКТГ-эктопического гиперкортицизма;

- метастазы в кости ( $p < 0,001$ );
- наличие различных флюоцитометрических данных, ухудшающих статус TNM;
- молекулярные признаки:
  - повышенная экспрессия генов HER2/neu ( $p = 0,03$ ) и 1q LOH;
  - повышенная экспрессия рецептора EGF к IGF1;
  - гистологические данные об ангиоинвазии, периневральной инвазии;
  - митотический индекс  $> 2$ ;
  - Ki67  $> 2$ ;
  - низкая дифференцировка опухоли.

### Инсулинома: прогноз и выживаемость

Более 90–95% инсулином доброкачественны на момент их выявления, 95–100% могут быть излечены хирургическим путем [1, 2, 13–15, 26, 49]. Менее чем у 10% пациентов имеются метастазы в печени и их средняя выживаемость составляет менее 2 лет [13, 15, 50]. Размер опухоли  $> 2$  см, Ki67  $> 2\%$  и различные молекулярные факторы (генетический полиморфизм, 3p или 6q; вставки 7q, 12q или 14q) являются независимыми предикторами метастатической болезни, снижения выживаемости [51].

### Редкие функционирующие П-НЭО: прогноз и выживаемость

Большинство редких функционирующих П-НЭО проявляются метастазами, 5-летняя выживаемость значительно ограничена скорее фактором распространенности опухоли, чем симптомами гормональной гиперпродукции. 5-летняя выживаемость при распространенном опухолевом процессе составляет 29–45% [1, 2, 4, 5]. Все данные о выживаемости и прогнозе редких функционирующих П-НЭО получены из ретроспективных работ. Результаты недавних исследований часто включали нефункционирующие редкие П-НЭО. В этих работах показано ухудшение прогноза при увеличении опухолевого Ki67  $> 2\%$ , наличии печеночных метастазов, выявлении при ИГХ цитокератина-19 и наличии молекулярных симптомов: хромосомной вставки 7p, хромосомного полиморфизма [2, 42, 51].

## Эпидемиология и клинико-морфологические проявления функционирующих П-НЭО

Опухоль	Секретируемый гормон	Выявляемость (новый случай на 1 млн населения в год)	Локализация
<b>А. Наиболее частые функционирующие П-НЭО</b>			
Инсулинома	Инсулин	1–3	ПЖ (>99%)
ЗЭС	Гастрин	0,5–2	ДПК (70%); ПЖ (25%); другие (5%)
<b>В. Редкие функционирующие П-НЭО</b>			
ВИПома (синдром Verner–Morrison, панкреатическая холера)	Вазоактивный кишечный полипептид	0,05–0,2	ПЖ (90% взрослые); другие (10%, ЦНС, надпочечники)
Глюкагонома	Глюкагон	0,01–0,1	ПЖ (100%)
Соматостатинома	Соматостатин	Раритет	ПЖ (55%); ДПК/ тонкая кишка (44%)
Соматолиберин-продуцирующая опухоль	Соматолиберин	Неизвестно	ПЖ (30%); легкие (54%); тонкая кишка (7%); другие (13%)
АКТГ-продуцирующая опухоль	АКТГ	Раритет	ПЖ (4–16% всех эктопических Кушингов)
НЭО с карциноидным синдромом	Серотонин ? тахикинин	Раритет (43 случая)	ПЖ (<1% всех карциноидов)
П-НЭО паратиромы	Паратгормон	Раритет	ПЖ (редкая причина гиперкальциемии)
<b>С. Возможные редкие функционирующие П-НЭО</b>			
П-НЭО, секретирующие кальцитонин	Кальцитонин	Раритет	ПЖ (редкая причина гиперкальцитонинемии)
П-НЭО, секретирующие ренин	Ренин	раритет	ПЖ
П-НЭО, секретирующие ЛГ	ЛГ	Раритет	ПЖ
П-НЭО, секретирующие эритропоэтин	Эритропоэтин	Раритет	ПЖ
П-НЭО, секретирующие ИРФ-II	ИРФ-II	Раритет	ПЖ

Злокачественность	Ассоциация с МЭН-I, %	Основные симптомы
<10	4–5	Симптомы гипогликемии (100%)
60–90	20–25	Боль (79–100%); диарея (30–75%); пищеводный рефлюкс (31–56%)
40–70	6	Диарея (90–100%); гипокалиемия (80–100%); обезвоживание (83%)
50–80	1–20	Кожная сыпь (67–90%); снижение толерантности к глюкозе (38–87%); снижение массы тела (66–96%)
>70	45	Диабет (63–90%); холелитиаз (65–90%); диарея (35–90%)
>60	16	Акромегалия (100%)
>95	Раритет	Синдром Кушинга (100%)
60–88	Раритет	Карциноидный синдром
84	Раритет	При печеночных метастазах – боль, гиперкальциемические симптомы
>80	16	Диарея (50%)
Неизвестно	Нет	Артериальная гипертензия
Неизвестно	Нет	Ановуляция, вирилизация у женщин; снижение либидо у мужчин
100	Нет	Полицитемия
Неизвестно	Нет	Гипогликемия

## МЭН-I: прогноз и выживаемость

Прогностическое значение МЭН-I для пациентов с функционирующими П-НЭО ясно не полностью. Часть работ по гастриномам предполагает лучший прогноз для этих больных, даже когда гастриномы имеют мультицентричный рост [8, 31, 41, 43]. Тем не менее влияние на выживаемость могло быть следствием более молодого возраста больных с МЭН-I [31, 41]. Инсулиномы у пациентов с МЭН-I часто множественные, тем не менее обычно их удаляют хирургическим путем [11, 52]. Сравнительных исследований по выживаемости при спорадических и наследственных инсулиномах нет. В более ранних исследованиях выживаемость в первую очередь зависела от развития и адекватности лечения ЗЭС, развития хронической почечной недостаточности при неадекватном лечении гиперпаратиреоза и злокачественных проявлений П-НЭО [11, 53]. С расширением возможностей лечения как ЗЭС, так и ГПТ более поздние исследования связывают выживаемость больных с МЭН-I в основном с морфологической агрессивностью течения П-НЭО [11]. Во французском регистре (758 больных с МЭН-I) тимические и дуоденопанкреатические опухоли, включающие несекретирующие, повышали риск смерти [53, 54]. Тимический карциноид встречается в основном у мужчин (>90%), отличается выраженной местной инвазией в жизненно важные структуры средостения, а также ранним метастазированием в печень и кости [11, 53, 55].

## Клинические проявления функционирующих П-НЭО

### Клинические проявления гастриномы

[3, 8–10, 12, 32, 56–59]

Средний возраст больных со спорадическими гастриномами 48–55 лет; 54–56% составляют мужчины, среднее время от начала проявлений до постановки диагноза составляет 5,2 года. Все симптомы, за исключением поздних, обусловлены желудочной гиперсекрецией. У большинства больных с ЗЭС манифестируют одиночной дуоденальной язвой, пептическими расстройствами, симптомами ГЭРБ, осложнениями язвы и диареей.

Первичная симптоматика множественных язв, как и язв нетипичных локализаций, отличается от таковой в прошлые годы [3, 8–10, 12, 32, 56–59]. С широким распространением антисекреторных средств, особенно ингибиторов протонной помпы (ИПП), отмечается определенная стертость клинических проявлений, запаздывание диагностики ЗЭС. Клинические проявления маскируются под длительное течение язвенной болезни или ГЭРБ со склонностью к рецидивированию после проведенного лечения [3, 32, 57, 59, 60]. Боль в животе, обусловленная ЯБДПК или ГЭРБ, выявляется у 75–98% пациентов, диарея – у 30–73%, изжога – у 44–56%, кровотечение – у 44–75%, тошнота/рвота – у 12–30% и снижение массы тела – у 7–53% [8, 10, 57]. На момент первичного осмотра более чем у 97% больных имеется повышенный уровень ГН, у 87–90% – гиперсекреция соляной кислоты (базальный уровень кислотности 115 мэкв/ч) и у 100% рН желудочного сока <2 [61]. Возраст больных ЗЭС/МЭН-I (20–30%) моложе (в среднем 32–35 лет), чем у пациентов со спорадической гастриномой [11, 12]. Почти у 45% больных с ЗЭС/МЭН-I симптомы ЗЭС предшествуют симптомам ГПТ [11, 12, 62]. Тем не менее почти у всех пациентов с ЗЭС/МЭН-I на момент диагностики ЗЭС имеется ГПТ, но почти у всех больных на этот момент ГПТ протекает бессимптомно и поэтому может быть пропущен, если не определить ионизированный кальций и паратгормон или не выполнить тест с оральной кальциевой нагрузкой [63]. У 25% больных с МЭН-I/ЗЭС отсутствует семейный анамнез МЭН-I, что подтверждает необходимость скрининга пациентов ЗЭС на предмет МЭН-I [11, 12].

### Клинические проявления инсулиномы

Типичная манифестация инсулином происходит в 40–45 лет, 60% составляют женщины, симптоматика обусловлена гипогликемией [1–3, 13–15, 50]. Большинство симптомов связано с влиянием гипогликемии на ЦНС и представлено спутанным сознанием, визуальными расстройствами, головной болью, поведенческими расстройствами и потерей сознания (комой). У большинства больных имеются проявления гиперкатехоламинемии,

вторичной по отношению к гипергликемии: потливость, тремор, дрожь, раздражительность. Средняя продолжительность заболевания до постановки диагноза 3 года, за это время у большинства пациентов отмечается прибавка массы тела [1–3, 13–15, 50].

### Клинические проявления редких функционирующих П-НЭО

Редкие функционирующие П-НЭО проявляются симптомами специфической гормональной гиперпродукции достаточно поздно (см. таблицу), и в большинстве наблюдений манифестация связана с распространенностью опухолевого процесса [2, 4, 5]. В небольшом числе наблюдений функционально обусловленный синдром может развиваться спустя время [64, 65].

### Диагностика функционирующих П-НЭО и МЭН-1

Диагностика всех функционирующих П-НЭО основана на лабораторном доказательстве гиперпродукции специфического повышенного опухолевого маркера (гастрина при ЗЭС, инсулина при инсулиномах и т.д.) в сочетании с клинико-лабораторными признаками специфического влияния повышенного маркера (гиперацидность при гастриноме, гипогликемия при инсулиноме и т.д.) [1–3, 57, 66]. Диагноз функционирующих П-НЭО требует клинических доказательств гормональной гиперпродукции и не может опираться только на результаты ИГХ [1–3, 57, 66].

### Диагностика ЗЭС

В настоящее время в качестве первого исследования, позволяющего выявить косвенные признаки гипергастринемии (гиперхлоргидрию и снижение рН, как правило, <2), используется ЭГДС [2, 8, 32, 57, 60, 66, 67]. Определение уровня ГН как единственный метод диагностики ЗЭС рассматривать нельзя, так как гипергастринемия может быть вызвана гипо-/ахлоргидрией (хронический атрофический гастрит, часто ассоциированный с пернициозной анемией), а также другими заболеваниями, которые являются причиной высокой кислотности и гипергастринемии вне ЗЭС (инфекция, ассоциированная

с *Helicobacter pylori*, гастростаз различного генеза, почечная недостаточность, антральная G-клеточная гиперплазия, синдром короткой петли, постгастрорезекционные синдромы с сохраненным привратником) [2, 8, 32, 57, 60, 66, 67]. С помощью ГН нельзя поставить диагноз ЗЭС при ахлоргидрии. Недавние исследования [68] показали, что чрезвычайно важно знать надежность теста, используемого для определения ГН. В этой работе [68] из 12 тестов, определяющих гастрин (7 с помощью RIA, 5 – ELISA), только 5 из 12 китов правильно определяли концентрацию гастрина в плазме, другие киты показывали как превышение, так и занижение данных [68].

Последние данные показывают, что широкое применение ИПП делает диагностику ЗЭС более трудной и запоздалой [2, 8, 32, 57, 59, 60, 66, 67]. Применение ИПП с подавлением кислотопродукции в течение длительного времени (до 1 нед) может дать двоякий эффект в отношении ошибочной диагностики ЗЭС. Первый – в результате гипергастринемии у пациентов с пептическими симптомами клиническая и лабораторная картина может мимикрировать под ЗЭС [2, 8, 32, 57, 59, 60, 66, 67]. Из этого следует, что для правильной диагностики ИПП следует отменять. Тем не менее у некоторых больных отмена ИПП может быть затруднительна, особенно при тяжелых проявлениях ГЭРБ (диагностический подход в этой ситуации будет обсуждаться ниже). Второй эффект заключается в том, что адекватное подавление кислотопродукции приводит к исчезновению симптомов у большинства пациентов с ЗЭС на фоне приема доз ИПП, стандартных для пациентов с идиопатической ЯБДПК, в отличие от аналогичных доз H<sub>2</sub>-блокаторов, которые для лечения ЗЭС не являются адекватными. В результате исчезновение проявлений на фоне приема ИПП маскирует ЗЭС, в то время как отсутствие коррекции пептической симптоматики наводит на мысль о ЗЭС (более характерно при приеме H<sub>2</sub>-блокаторов и нечасто встречается при назначении ИПП) [2, 8, 32, 57, 59, 60, 66, 67].

У пациентов с язвенным поражением при ЗЭС *H. pylori* обнаруживают в 24–48% наблюдений, в отличие от идиопатической ЯБДПК, когда контаминацию *H. pylori* выяв-



ляют более чем в 90% случаев. Поэтому при отсутствии *H. pylori* у пациентов с рецидивирующими пептическими язвами (не принимающих противовоспалительные средства) следует подозревать ЗЭС [8, 57, 69].

## Диагностика ЗЭС в сочетании/в отсутствие МЭН-I

### Показания к диагностике ЗЭС [3, 8, 10, 57, 60, 66, 67]

Диагностика ЗЭС необходима в следующих случаях: часто рецидивирующая тяжелая форма семейной ЯБДПК; ЯБДПК без *H. pylori* или других факторов риска (нестероидные противовоспалительные средства, аспирин); ЯБДПК в сочетании тяжелой формой ГЭРБ; резистентная к лечению ЯБДПК с осложнениями (пенетрация, перфорация, кровотечение); ЯБДПК в сочетании с эндокринопатиями или диареей; ЯБДПК в сочетании с гипертрофией желудочных складок при ЭГДС (встречается у 92% больных с ЗЭС), или с гиперкальциемией, или гипергастринемией [3, 8, 10, 57, 60, 66]. Необходимо обследование всех пациентов с МЭН-I [8, 11]. ЗЭС должен быть заподозрен у пациентов с ЯБДПК и диареей, быстро исчезнувшей после назначения ИПП.

### Лабораторная диагностика ЗЭС

Основным методом диагностики ЗЭС обычно является определение уровня ГН, типичное повышение этого показателя отмечается более чем у 98% больных. ГН не должен использоваться как единственный метод диагностики ЗЭС, так как не может дифференцировать многочисленные причины гипергастринемии [2, 32, 58, 60, 66, 67, 70]. Исследование уровня ГН необходимо выполнять в референсной лаборатории [68]. Для полноценной диагностики ЗЭС исследование ГН и pH желудка должно быть выполнено после недельной (как минимум) отмены ИПП под возможным прикрытием  $H_2$ -блокаторами. Если уровень ГН превышает норму более чем в 10 раз, а  $pH < 2$ , диагноз ЗЭС можно считать доказанным, потому что гипергастринемия вследствие удаления привратника можно исключить анамнестически [2, 8, 57, 58, 66]. У 60% больных с ЗЭС нет 10-кратно-

го увеличения ГН, и они часто попадают в разряд пациентов с отсутствием ЗЭС, получающих ИПП [2, 32, 58, 60, 66, 67, 70]. Во многих центрах отсутствует возможность определять желудочную секрецию, тем не менее исследование желудочного pH, измеренного изначально и во время ЭГДС, позволяет облегчить исследование желудочной секреции [71]. Если уровень ГН  $< 10$ -кратного увеличения, а желудочный  $pH < 2$ , то необходимо выполнить определение базальной желудочной секреции (БЖС) и секретинный тест. Если определение ГН выполнить повторно в другой день, то менее чем у 0,5% пациентов с ЗЭС будет нормальный уровень гастринина. Если же определять БЖС у пациентов без предшествующего хирургического лечения, редуцирующего кислотопродукцию, то ее уровень будет выше 15 мэкв/ч более чем у 85% больных [61]. При применении секретинного теста (быстрая инфузия из расчета 2 ед. на 1 кг) уровень повышения стимулированного ГН по отношению к базальному более 20 пг/мл имеет по отношению к ЗЭС чувствительность 94% и специфичность 100% [72]. Другой способ выполнения секретинного теста состоит в часовой медленной инфузии секретина из расчета 3 ед. на 1 кг массы тела с исследованием желудочной секреции и уровня гастринина [73]. Диагностическая эффективность метода очень высока и достигает 99% специфичности для уровня гастринина и кислотопродукции, но в связи с необходимостью в течение 2 ч собирать желудочный сок этот метод применяют редко. Также для диагностики ЗЭС можно использовать стимуляцию уровня гастринина кальцием, однако метод имеет меньшую чувствительность и специфичность, дает выраженные побочные эффекты. В связи с этим в настоящее время метод используется редко, кроме ситуаций, когда недоступен секретинный тест, или при отрицательном секретинном тесте, если подозрение на ЗЭС представляется обоснованным [57, 72, 74, 75]. ИПП могут осложнять диагностику ЗЭС, так как при их применении возможно повышение ГН у пациентов без ЗЭС, возможны ложноположительные результаты секретинного теста, а также применение ИПП маскирует симптомы ЗЭС [3, 32, 57, 59, 60, 77], затягивая его

диагностику (как сказано выше). В связи с этим на фоне приема ИПП диагностика ЗЭС не проводится. Поэтому на диагностический период пациентов переводят с ИПП на H<sub>2</sub>-блокаторы, хотя бы на 1 нед. Пациентам с ЗЭС требуются высокие кратности и дозы H<sub>2</sub>-блокаторов, так как отмена ИПП может вызвать осложнения (язвенные кровотечения, диарею с обезвоживанием и гипокалиемией) [222]. Поэтому диагностику ЗЭС необходимо осуществлять в специализированных центрах, имеющих соответствующий опыт. Диагностика ЗЭС в рамках МЭН-I имеет отличительные черты и обсуждается ниже, в разделе МЭН-I.

### **Диагностика при гастриномах, инсулиномах и редких П-НЭО в рамках МЭН-I**

#### **ЗЭС: показания к диагностике МЭН-I [11, 12]**

У пациентов с ЗЭС поиск МЭН-I особенно актуален, так как 20–25% больных с ЗЭС находятся в рамках МЭН-I и могут иметь изолированную симптоматику ЗЭС [11, 12, 62]. Пациентам с ЗЭС необходимо обследование в отношении МЭН-I при наличии:

- собственного или семейного анамнеза других эндокринопатий и/или рецидивирующих пептических расстройств;
- эндокринопатий, выявленных во время обследования;
- нефропатии или почечных колик в анамнезе;
- гиперкальциемии или функционирующих П-НЭО;
- мультицентрических панкреатических или дуоденальных НЭО.

Кроме того, пациенты с выявленными тимическими, легочными или желудочными (2-го типа) карциноидами в сочетании с ЗЭС должны быть обследованы на предмет наличия МЭН-I, так как при спорадическом ЗЭС такие сочетания крайне редки [12, 53, 55, 78, 79].

#### **Инсулинома, редкие функционирующие П-НЭО:**

#### **показания к диагностике МЭН-I [11]**

МЭН-I должен быть заподозрен у больных с инсулиномами в следующих случаях:

- при наличии собственных или семейных иных эндокринопатий, особенно при ГПТ;
- при сопутствующей гастринеме или других П-НЭО, имеющих одновременно или развившихся со временем;
- при наличии нефункционирующих П-НЭО;
- при множественных инсулиномах или при рецидиве опухоли после хирургического лечения.

### **Лабораторная диагностика П-НЭО/МЭН-I**

У всех пациентов с ЗЭС следует проводить лабораторную диагностику МЭН-I, так как частота МЭН-I при ЗЭС составляет 20–25%, а у 40% больных с МЭН-I/ЗЭС имеется отягощенный семейный анамнез [10–12]. Должны быть определены изначально и при последующем ежегодном наблюдении уровень ПТГ плазмы (предпочтительно исследование интактных молекул – IRMA), уровень ионизированного кальция и пролактина. Уровень ионизированного кальция является более чувствительным показателем, чем общий кальций или расчетный кальций, скорректированный по уровню протеинемии [11, 12, 63]. В некоторых случаях может быть выполнен тест с пероральной кальциевой нагрузкой [63]. Диагностика ЗЭС при МЭН-I затруднительна после паратиреоидэктомии, так как, будучи успешно выполненной, операция может привести к нормализации не только уровня кальция, но и уровня гастрин; секретинный тест может стать отрицательным, что маскирует выявление гастриномы [11, 12, 80–83]. Более того, эффективная паратиреоидэктомия может вызвать снижение секреторной активности желудка [80], что дополнительно затрудняет и отдаляет своевременную диагностику ЗЭС.

### **Генетическое исследование на наличие МЭН-I и других наследственных синдромов, связанных с П-НЭО**

При наличии в семье больных МЭН-I выявление у пациента подозрительных в этом отношении клинических и лабораторных данных значительно увеличивает риск МЭН-I, в таких наблюдениях показано выполнение генетического тестирования. Ге-

нетический анализ при МЭН-I должен включать секвенирование полных генов и их сопредельных участков. Если генетическое исследование показано, то генетическая консультация должна предварять это исследование [11, 84, 85].

Если клинические проявления настояраживают в отношении болезни фон Хиппеля–Линдау, туберозного склероза или нейрофиброматоза 1-го типа (болезни Реклингхаузена), то показано генетическое исследование после предварительной консультации генетика [11].

## Диагностика инсулиномы

### Показания к диагностике инсулиномы

Гипогликемические симптомы можно разделить на две группы. Первая группа симптомов как результат гликонейропении включает в себя головную боль, двоение в глазах, расплывчатость зрительных контуров, дезориентацию, головокружение, поведенческие отклонения, спутанность сознания, амнезию и, редко, кому. Вторая группа симптомов – результат расстройств вегетативной системы, включает в себя потливость, слабость, голод, тремор, тошноту, ощущение жара, страха, дрожи во всем теле [13–15, 50]. Так как симптоматика инсулиномы неспецифична, необходима дифференциальная диагностика, инсулинома может мимикрировать под различные патологические состояния. Основная цель дифференцирования – отличить панкреатогенную гипогликемию (связанную с инсулиномой или нет) [86] от гипогликемии при различных шунтирующих операциях по поводу ожирения. Последний феномен по своей природе не связан с голоданием, возникает после приема пищи и в ряде случаев обусловлен незидиобластозом [2, 87, 88]. Тем не менее триада Уиппла остается фундаментом диагностики инсулиномы [15]. Триада представлена: 1) симптомами гипогликемии, 2) снижением уровня глюкозы в плазме менее 2,2 ммоль/л (<40 мг/дл) и 3) исчезновением симптомов после введения глюкозы.

## Диагностика инсулиномы

[1–3, 13–15, 50, 66, 67, 89, 90]

Общепринято, что симптоматика инсулиномы должна быть лабораторно подтверждена, для чего используются следующие 6 критериев:

- 1) документированное снижение уровня глюкозы в плазме  $\leq 2,2$  ммоль/л ( $\leq 40$  мг/дл);
- 2) сопутствующий гипогликемии уровень инсулина  $\geq 6$  мкЕД/мл ( $\geq 36$  пмоль/л;  $\geq 3$  ЕД/л для ICMA);
- 3) уровень С-пептида  $\geq 200$  пмоль/л;
- 4) уровень проинсулина  $\geq 5$  пмоль/л;
- 5) уровень  $\beta$ -гидроксibuтирата  $\leq 2,7$  ммоль/л;
- 6) отсутствие сульфонилмочевины (ее метаболитов) в плазме и/или моче.

Кроме того, проводится контрольный тест с 72-часовым голоданием, который является классическим “золотым стандартом” диагностики инсулиномы; хотя некоторые исследователи считают адекватным тест с 48-часовым голоданием [1–3, 13–15, 50, 66, 67, 89, 90]. Когда при голодании появляются клинические проявления гипогликемии и уровень глюкозы в плазме составляет менее 2,2 ммоль/л (<40 мг/дл), в этот момент производится забор крови на инсулин, проинсулин и С-пептид. Отсутствие достаточной супрессии инсулина при наличии гипогликемии свидетельствует об автономной гиперпродукции инсулина [1–3, 13–15, 50, 66, 67, 89, 90]. Вместо стандартного радиоиммунометрического исследования, которое во многих случаях дает перекрестные реакции с проинсулином, с недавнего времени все чаще используются инсулинспецифические методы (иммунорадиометрический и иммунохеомолюминесцентный методы), которые не имеют перекрестных реакций с проинсулином и дают меньшее количественное значение инсулина ( $\leq 6$  мкЕД/мл более чем у 60% пациентов с инсулиномой), чем другие методы. В недавнем сравнительном исследовании более чувствительным критерием признаны инсулинспецифические методы определения инсулина в комбинации с повышенным уровнем проинсулина и глюкозой натощак  $\leq 45$  мг/дл ( $\leq 2,5$  ммоль/л) [91].

### **Диагностика редких функционирующих П-НЭО**

Минимальная биохимическая диагностика включает показатели, связанные со специфической гормональной продукцией (например, глюкагон плазмы при подозрении на глюкагоному), клинической симптоматикой заболевания и доказательством гормональной гиперпродукции. Неспецифические маркеры, такие, как хромогранин А, говорят лишь о наличии НЭО, могут быть полезны в наблюдении за течением болезни, но не являются определяющими в постановке диагноза редких функционирующих П-НЭО [1, 3, 66, 67]. Все биохимические тесты должны быть выполнены незамедлительно. Функционирующие П-НЭО, являющиеся причиной АКТГ-эктопического синдрома, должны быть заподозрены на уровне клинического обследования и сбора анамнеза. Диагноз устанавливается на основании определения кортизола в суточной моче, в плазме или слюне в 23 ч и, если это необходимо, при выполнении дексаметазоновых подавляющих тестов [7, 66].

### **Диагностика гиперпродукции различных гормонов у пациентов с ЗЭС**

АКТГ-эктопический синдром Кушинга развивается у 5–15% больных с распространенным метастатическим процессом, как правило, имеющих очень плохой прогноз [41, 45]. Оценка этого синдрома проводится либо рутинно при распространенном метастатическом процессе, либо при клиническом подозрении и анамнестических данных – диагноз основывается на исследовании суточной мочи на кортизол или утреннего уровня кортизола после подавляющего дексаметазонового теста [7, 66]. Вторичный синдром гормональной гиперпродукции развивается у 1–10% больных, наиболее часто при метастатической болезни или МЭН-I [64, 65]. Их оценка показана при обоснованных клинических подозрениях.

### **Топическая диагностика опухолей у пациентов с функционирующими П-НЭО** [1, 2, 5, 8, 13–15, 92–95]

#### **Общие подходы к топической диагностике П-НЭО**

Определение локализации опухоли необходимо всем пациентам с П-НЭО. Все аспекты ведения конкретных больных требуют четкого знания о распространенности опухолевого процесса. Важно помнить, что большинство функционирующих П-НЭО, исключая инсулиномы, злокачественны и в настоящее время выживаемость определяется стадией распространенности опухоли, тогда как в прошлом выживаемость зависела от возможности контроля за гормональной гиперпродукцией [1, 2, 28, 31, 41]. Полноценная топическая диагностика позволяет излечивать большинство инсулином, часть гастрином и других редких П-НЭО (10–40%). У пациентов с гастриномой хирургическое лечение, в каких бы вариантах оно ни проводилось, связано с последующим снижением вероятности развития печеночных метастазов и увеличением выживаемости [1, 2, 26, 50, 96–98].

Топическая диагностика используется при определении показаний к хирургическому лечению, для выявления первичной опухоли, определения местной распространенности, обнаружения печеночных и других отдаленных метастазов, а также для оценки опухолевых изменений на фоне проводимого лечения.

Множество исследователей предлагают считать стандартными такие визуализирующие методы, как КТ, МРТ, УЗИ, селективная ангиография; методы функциональной топической диагностики: ангиографию со стимуляцией гастрином или кальцием и последующей оценкой градиента гастрина при портальном венозном заборе крови, скintiграфию рецепторов к соматостатину (СРС); эндоскопическое УЗИ; интраоперационные методы топической диагностики: интраоперационное УЗИ, рутинно импользуемую трансиллюминацию ДПК у больных с гастриномой [2, 5, 8, 9, 15, 18, 92–95, 99–101].

Большинство проспективных исследований демонстрируют чувствительность общеизвестных методов в выявлении первичной опухоли 10–50%, ангиографии – 20–50%, и для СРС – 30–70% (за исключением доброкачественных инсулином) [2, 3, 5, 8, 15, 94]. Использование СРС влияет на тактику у 15–45% больных с гастриномами и другими редкими П-НЭО [2, 8, 9, 18, 100–102]. Размер опухоли крайне важен для чувствительности СРС, впрочем, как и для стандартных методов: опухоли менее 1 см пропускаются более чем в 50% случаев [8, 103]. Большинство дуоденальных гастрином менее 1 см и поэтому часто не определяются. Наименьшую чувствительность СРС имеет в диагностике инсулином, так как при этой морфологической форме очень низкая плотность рецепторов к соматостатину (sst), с которыми связываются меченные радионуклидами аналоги соматостатина с высокой аффинностью (sst2, sst3, sst5) [3, 14, 15, 93]. Эндоскопическое УЗИ особенно эффективно для П-НЭО, тем не менее мнения о возможностях метода в выявлении небольших дуоденальных опухолей противоречивы [8, 15, 47, 104–106, 119].

Размер опухоли не влияет на чувствительность функциональных методов топической диагностики. Эти методы выполняются преимущественно при инсулиномах (раздельная артериальная стимуляция кальцием с печеночным венозным забором на инсулин) в тех наблюдениях, когда результаты стандартных методов топической диагностики были отрицательными [8, 101, 107, 108].

В проспективных исследованиях чувствительность УЗИ и КТ составляет 30–80%, МРТ и ангиографии – 50–85%, СРС – 70–95% [1, 2, 8, 93, 109, 110]. У пациентов с возможными НЭО ДПК, как и с ЗЭС, использование хирургической ревизии и дуоденотомии в половине случаев позволяет выявить дуоденальные опухоли, что отражается на увеличении показателей излечиваемости. Интраоперационное УЗИ должно быть рутинно использовано при оценке и выявлении панкреатических изменений [5, 8, 15, 99, 111]. Множество последних исследований продемонстрировало, что ПЭТ в сочетании с КТ (ПЭТ-КТ) с использованием аналогов сома-

тостатина, меченных  $^{68}\text{Ga}$ , имеет высокую специфичность и большую чувствительность, чем СРС и другие методы [1, 94, 112–118]. В большинстве центров метод пока недоступен, и его место в алгоритме топической диагностики пока до конца не ясно. Стандартно выполняемая ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -глюкозой малоэффективна при высокодифференцированных опухолях, однако имеет определенную ценность при агрессивных низкодифференцированных панкреатических нейроэндокринных карциномах (П-НЭК) [5]. Поразительно широкий разброс данных топической диагностики между различными центрами, очевидно, зависит от экспертного уровня специалистов и возможностей оборудования. До сих пор нет метода топической диагностики со 100% эффективностью. Любой предлагаемый топический алгоритм будет зависеть от стоимости, чувствительности метода, диагностических возможностей лечебного учреждения и экспертного уровня специалистов [15].

### **Топическая диагностика ЗЭС**

[1–3, 8, 9, 18, 47, 92–96, 100, 106, 110, 119]

Всем больным с биохимическим подтверждением ЗЭС показано проведение топической диагностики. Наиболее часто в качестве первичного метода рекомендована ЭГДС с тщательным исследованием ДПК и последующим выполнением мультиспиральной КТ или МРТ и СРС [8, 18, 94, 96, 100, 110]. При отрицательном результате этих исследований должно быть выполнено эндоскопическое УЗИ, которое позволяет выявить большинство панкреатических гастрином, однако до 50% дуоденальных гастрином остаются не распознанными [47, 106, 119]. Если же после этого топический диагноз не поставлен (<10%), необходимо выполнение селективного артериально-стимулированного (секретином) забора крови из печеночной вены с исследованием уровня гастрина. Это исследование следует выполнять в специализированном центре [101]. СРС – наилучший метод для начального стадирования болезни, так как позволяет определить как печеночные, так и другие отдаленные метастазы, тем не менее СРС может пропустить

половину опухолей размером менее 1 см [103]. Недавно проведенные исследования продемонстрировали высокую чувствительность МРТ в диагностике метастазов печени при НЭО [120]. Интраоперационное УЗИ и рутинную дуоденотомию с трансиллюминацией стенки необходимо выполнять у всех оперируемых пациентов [8, 47, 96]. С помощью СРС и МРТ позвоночника костные метастазы выявляются у трети больных с наличием метастазов в печени [8, 121, 122]. ПЭТ/КТ привлекает все больше внимания, поскольку данный метод как при гастриномах, так и при других П-НЭО/дуоденальных НЭО характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Результаты ПЭТ-КТ с использованием  $^{18}\text{F}$ -глюкозы при гастриномах (особенно при низкой пролиферативной активности опухоли) разочаровывают. Многообещающими являются ПЭТ-КТ методы с высокой чувствительностью, когда используются иные варианты радионуклидов на соматостатиновых носителях:  $^{11}\text{C}$ -5-НТР (гидрокситриптофан),  $^{18}\text{F}$ -DOPA, и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC), однако все представленные модальности в настоящее время находятся в стадии исследования [94, 115, 123].

### **Топическая диагностика НЭО/МЭН-I [1, 2, 8, 11, 84, 85]**

При МЭН-I у больных развиваются не только панкреатические/дуоденальные НЭО (функционирующие или гормонально-неактивные), но также и опухоли/гиперплазия околощитовидных желез, гипофиза, надпочечников, кожи, щитовидной железы, ЦНС, гладких мышц и карциноиды легких, тимуса, желудка [8, 11, 12, 53, 55, 79, 84, 85]. Кроме начального скрининга панкреатических/дуоденальных НЭО, необходима функциональная и топическая оценка ГПТ и гипофизарных изменений и топическая диагностика других (в том числе гормонально-неактивных) опухолей [8, 11, 84, 85]. Диагностика паратиром (УЗИ, КТ/МРТ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi-сканирование) показана, когда установлен факт ГПТ [84]. Всем пациентам следует проводить МРТ турецкого седла, а больным старше 20 лет – КТ грудной клетки и брюшной полости [53, 55, 84]. Необходимо выполнение гастроскопии

для исключения карциноида желудка [8, 11, 79]. Если визуализирующие методы не обнаруживают НЭО, то рутинная СРС не показана. Эндоскопическое УЗИ является более чувствительным методом в выявлении небольших гормонально-неактивных П-НЭО, чем томографические методы, особенно если опухоль локализована в головке ПЖ. Кроме того, выявление мультицентрических образований ПЖ крайне подозрительно в отношении МЭН-I. Тем не менее эндоскопическое УЗИ не следует выполнять всем пациентам с МЭН-I, так как профилактическое рутинное удаление небольших гормонально-неактивных П-НЭО (менее 2 см) не рекомендуется и критерии эндоскопического УЗИ в отношении показаний к операции не определены [8, 11, 124, 125]. Некоторые эксперты рекомендуют выполнение эндоскопического УЗИ пациентам с ЗЭС/МЭН-I и небольшими нефункционирующими П-НЭО, выявленными другими визуализирующими методами, для наблюдения и контроля их размеров с целью определения показаний к операции при их росте [8, 124–126].  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-ПЭТ-КТ – наиболее чувствительный из всех методов диагностики, тем не менее необходимость его использования в стадии изучения и его роль в диагностике у пациентов с МЭН-I не до конца определена [94].

### **Топическая диагностика инсулином [13–15, 47, 92, 106, 108]**

Инсулиномы почти всегда локализуются в ПЖ ( $1/3$  в головке,  $1/3$  в теле,  $1/3$  в хвосте) и, как правило, имеют небольшие размеры (82% меньше 2 см, 47% меньше 1 см), в связи с этим возникают затруднения при их топической диагностике [1, 2, 13–15, 50]. УЗИ, КТ и МРТ широкодоступны, но чувствительность их в отношении инсулином составляет 10–40%. КТ и УЗИ, как правило, позволяют эффективно выявлять метастазы в печени, существующие менее чем у 10% больных [13–15, 26, 95]. СРС позитивна лишь в 50% инсулином, так как соматостатиновые рецепторы в этих опухолях имеют низкую плотность или отсутствуют [1, 2, 13–15, 93, 110]. Эндоскопическое УЗИ выявляет опухоль в 70–95% в руках опытного эндоскописта и является методом выбора при неинфор-

мативности неинвазивных методов диагностики [13, 15, 47, 106]. Кроме того, эндоскопическое УЗИ может помочь определить возможность энуклеации опухоли и оценить расстояние между опухолью и вирсунговым протоком. Инсулинома, как и другие П-НЭО, хорошо васкуляризирована, селективная ангиография позволяет обнаружить опухоль в 60% наблюдений, тем не менее сочетание с артериально-стимулированным (кальцием) печеночным венозным забором имеет чувствительность 88–100% [13, 50, 107, 108]. Это инвазивное исследование требует экспертного опыта, его проведение осуществляется в специализированных центрах. Недавние исследования показали повышенную экспрессию GLP-1-рецепторов в инсулиноме, и была показана возможность топической диагностики опухолей GLP-1-аналогами, мечеными радионуклидами [127]. Однако к настоящему моменту число таких наблюдений слишком мало и возможность использования этой технологии неясна. Интраоперационное УЗИ необходимо для точного определения локализации опухоли и коррекции хирургической тактики. Результаты ПЭТ с использованием  $^{18}\text{F}$ -FDG при инсулиномах достаточно разочаровывающие, что связано с невысокой пролиферативной активностью этих опухолей. Обещающими являются результаты ПЭТ с использованием  $^{11}\text{C}$ -5-НТР и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-D-Phe1-Tyr3-октреотида ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) [94, 115, 123, 128]. Несмотря на то, что применение метода пока находится в стадии накопления материала, небольшому числу больных с инсулиномами, негативными по данным остальных методов (2–10%), показано ПЭТ-КТ с использованием  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC в условиях экспертного центра.

### **Топическая диагностика редких функционирующих П-НЭО** [1–3, 5, 92, 106]

Во всех случаях проведения СРС-ОФЭКТ (одnofотонной эмиссионной КТ) показана комбинация метода с КТ или МРТ [2, 5, 92, 95, 120]. Стандартные методы исследования, указывающие на сосудистую или тканевую инвазию, могут обеспечить необходимую информацию о противопоказаниях к хирургическому вмешательству [2, 5, 92,

95, 120, 123]. В качестве диагностики первой линии эндоскопическое УЗИ обычно не рекомендовано для редких функционирующих П-НЭО; этот метод обычно используется перед операцией при неубедительных данных СРС-ОФЭКТ-КТ, а у пациентов с метастазами в печени используется крайне редко. Эндоскопическое УЗИ может быть полезно у больных с большими, агрессивными опухолями при необходимости получить более полное представление о распространенности опухоли перед оперативным лечением. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндоскопического УЗИ – эффективная и безопасная процедура для получения морфологического материала при П-НЭО [5, 106, 126]. Использование ПЭТ-КТ для рутинной диагностики не рекомендовано из-за небольшого количества накопленных результатов; метод резервирован для исследований. Если вышеуказанные методы при редких П-НЭО не внесли диагностической ясности, показано выполнение ПЭТ- $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC в учреждении с опытом проведения данного исследования. Также в трудных диагностических случаях могут быть использованы  $^{18}\text{F}$ -DOPA-ПЭТ или  $^{11}\text{C}$ -5-НТР-ПЭТ (с учетом соотношения диагностической эффективности и стоимости метода) [1, 2, 94, 115, 123].

### **Патоморфология и генетика функционирующих П-НЭО** [5, 8, 15, 17, 30, 129–132]

Диагностика различных функционирующих П-НЭО требует выявления функциональных проявлений, подтвержденных сочетанием лабораторных данных о гиперпродукции специфического гормона и иммуногистохимическим определением экспрессии этих гормонов и других субстанций, типичных для НЭО [5, 8, 130, 131]. ИГХ не столь важно для диагностики функционального состояния; метод обеспечивает верификацию гормональной продукции, может идентифицировать определенную типовую принадлежность опухоли, а также первоисточник печеночных метастазов [130, 131]. Как и другие НЭО ЖКТ, П-НЭО часто имеют полигормональную продукцию, однако количество производи-

мых субстанций может быть достаточно малым для лабораторной диагностики или не реализовываться в определенный функциональный синдром [2, 8, 129–131]. НЭО без клинических проявлений не считаются функционирующими. Единственным исключением являются соматостатиномы, большинство которых диагностируются только при ИГХ и не имеют клинических и лабораторных симптомов гиперпродукции соматостатина [2, 3, 37]. Таким образом, из-за распространенности этого феномена было предложено использовать термин “соматостатинома”, как для функционирующей опухоли [2, 3].

В общем П-НЭО в гистологическом отношении не имеет значительных отличий от других опухолей foregut-локализации. Среди клиничко-патологических проявлений, определяющих биологическую агрессивность опухоли, дискутируются такие гистологические признаки, как сосудистая инвазия, митотический индекс и пролиферативный индекс при окраске на Ki67.

При функционирующих П-НЭО в рамках МЭН-I диагностика осложнена мультицентричностью опухолей, которые могут быть как микроскопического, так и макроскопического размера [5, 8, 16, 17]. Аналогично при дуоденальной локализации гастрином у больных с ЗЭС-МЭН-I большинство опухолей неизменно имеют множественный характер [8, 11, 16, 17]. Инсулиномы при МЭН-I всегда определяются в ПЖ и часто мультицентричны [11, 15]. У большинства пациентов с ЗЭС-МЭН-I (80–100% по разным данным) гастриномы, выявленные визуализирующими методами в ПЖ и ДПК, обычно функционально неактивны [11, 16, 17]. У таких больных необходимо проводить мультигормональное ИГХ как первичного очага, так и метастазов – для определения их происхождения [17, 131].

Морфологическая диагностика включает в себя биопсию как первичной опухоли, так и ее печеночных метастазов, выполнение процедуры возможно в варианте тонкоигольной биопсии под навигацией УЗ, эндоскопического УЗИ (если есть опыт применения метода) или открытой операционной биопсии. Морфологическая диагностика редких функционирующих опухолей выполняется стандартно при окраске гематокси-

лином и эозином и с помощью ИГХ с окраской на хромогранин А и синаптофизин [5, 8, 131]. Обязательными являются определение митотического индекса и/или расчет при ИГХ индекса Ki67 (подсчитывается в 10 полях зрения), также необходима оценка степени инвазии [5, 8, 131]. В большинстве последних исследований, эффективно оценивающих прогностическую значимость морфологических критериев, предложено оценивать П-НЭО по морфологической классификации ВОЗ, системе ENETS-TNM и степени морфологической градации G [21, 24, 25, 29, 30, 48, 133–136].

Генетическое тестирование наследственных опухолевых синдромов необходимо выполнять при подозрительном семейном анамнезе в отношении МЭН-I и сопутствующих эндокринопатиях (в том числе при повышенном уровне Са или паратиреоидного гормона – ПТГ, пролактина) после предваряющей биохимические исследования генетической консультации [11, 84, 85].

#### **Патоморфология и генетика при гастриномах** [1, 2, 8, 11, 84, 85, 130]

#### **Патоморфология**

Для корректной диагностики и точного классифицирования гастриномы по критериям ВОЗ и TNM необходимы детальное описание макро- и микроскопических характеристик и ИГХ [20, 21, 30, 130–132, 137]. Гистологическое исследование с гематоксилином и эозином должно дополняться ИГХ на хромогранин А, синаптофизин и гастрин. Периодически результаты ИГХ с использованием антител к биоактивным веществам могут быть отрицательными даже при правильном диагнозе [17, 138]. Обязательно определение как митотического индекса, так и индекса пролиферации Ki67. Дополнительно возможно ИГХ на p53, рецепторы к соматостатину и лимфоваскулярные маркеры. У пациентов с МЭН-I все первичные опухоли и метастазы должны окрашиваться при ИГХ на гормоны, обуславливающие функциональный синдром [131]. Цитологическое исследование особенно полезно при метастатической болезни.



**Генетика** [11, 84, 85, 139]

При гастриномах герминальное тестирование ДНК на наследственные опухолевые синдромы рекомендовано в следующих специфических ситуациях: семейный анамнез, клиничко-лабораторные данные, позволяющие заподозрить МЭН-I, синдром фон Хиппеля–Линдау (VHL), туберозный склероз или наличие множественных опухолей. Анализ мутаций выполняется при информированном согласии пациента и включает: белок менин, мутации VHL или туберозного склероза. Генетическое тестирование выполняется в соответствии с общепринятыми технологиями, обязательно предваряется генетической консультацией.

**Патоморфология и генетика инсулином** [1, 2, 15, 85, 130]**Патоморфология**

Для корректной диагностики и точного классифицирования инсулиномы по критериям ВОЗ и TNM необходимы детальное описание макро- и микроскопических характеристик и ИГХ [20, 21, 30, 130–132, 137]. Гистологическое исследование с гематоксилином и эозином должно дополняться ИГХ на хромогранин А, синаптофизин и инсулин. Обязательно определение как митотического индекса, так и индекса пролиферации Ki67. ИГХ определение инсулина не является абсолютным критерием диагностики инсулиномы, некоторые опухоли не окрашиваются на инсулин, несмотря на правильный диагноз. Это может быть обусловлено ускоренной экскрецией инсулина из инсулинпродуцирующих опухолевых клеток [15]. У пациентов с МЭН-I и инсулиномой все первичные опухоли и метастазы должны окрашиваться при ИГХ на инсулин; использование окраски на ПП, глюкагон, соматостатин позволяет определить весь спектр производимых гормонов. Дополнительно возможно ИГХ на p53, рецепторы к соматостатину и лимфоваскулярные маркеры. Возможно использование цитологического исследования, особенно при метастатическом поражении. У пациентов вне рамок МЭН-I, но с множественными опухолями или склонностью к рецидивированию необходимо исключать инсулиноматоз [140].

**Генетика** [11, 84, 85, 139]

При инсулиномах герминальное тестирование ДНК на наследственные опухолевые синдромы рекомендовано в следующих специфических ситуациях: при семейном анамнезе, клиничко-лабораторных данных, подозрительных в отношении МЭН-I, синдроме VHL, туберозном склерозе или наличии множественных опухолей, начальных изменениях в перитуморальной области. Анализ мутаций выполняется при информированном согласии пациента и включает: белок менин, мутации VHL или туберозного склероза. Генетическое тестирование проводится в соответствии с общепринятыми технологиями, обязательно предваряется генетической консультацией.

**Патоморфология и генетика редких функционирующих П-НЭО** [1, 2, 5, 85, 130]**Патоморфология**

Для корректной диагностики и точного классифицирования редких функционирующих П-НЭО по критериям ВОЗ и TNM необходимы детальное описание макро- и микроскопических характеристик и ИГХ [20, 21, 30, 130–132, 137]. Гистологическое исследование с гематоксилином и эозином должно дополняться ИГХ на хромогранин А, синаптофизин и на специфические гормоны, гиперпродукция которых заподозрена на основании функциональных синдромов. Обязательно определение как митотического индекса, так и индекса пролиферации Ki67. Дополнительно возможно ИГХ на p53, рецепторы к соматостатину и лимфоваскулярные маркеры. У пациентов с МЭН-I и редкими функционирующими П-НЭО все первичные опухоли и метастазы должны окрашиваться при ИГХ на инсулин, дополнительно на ПП, гастрин, глюкагон, соматостатин, что позволяет определить экспрессию всех производимых гормонов. Возможно использование цитологического исследования, которое желательно при метастатическом поражении. У пациентов с МЭН-I и редкими функционирующими П-НЭО для определения полного спектра гормональной экспрессии все первичные опухоли и метастазы должны окрашиваться при

ИГХ на гастрин, ПП, глюкагон, соматостатин. При множественных опухолях, окрашивающихся на глюкагон, необходимо исключение глюкагонклеточного аденоматоза [141].

### **Генетика** [11, 84, 85, 139]

При редких функционирующих П-НЭО тестирование ДНК на герминальные мутации рекомендовано при отягощенном семейном анамнезе, клиничко-лабораторных данных, подозрительных в отношении МЭН-I, синдроме VHL, туберозном склерозе, нейрофиброматозе 1-го типа или при наличии множественных опухолей, начальных изменений в перитуморальной области. Проводится секвенирование всего подозрительного гена полностью и прилегающих к нему участков. Анализ мутаций выполняется при информированном согласии пациента. Генетическое тестирование осуществляется в соответствии с общепринятыми технологиями. Исследование соматических мутаций не рекомендовано.

## **Хирургическое лечение функционирующих П-НЭО** [5, 8, 15, 111, 142–144]

### **Хирургическое лечение ЗЭС** [2, 8, 9, 47, 96, 145, 146]

В настоящий момент существует общее мнение, что при отсутствии серьезных противопоказаний необходимо оперативное лечение спорадического ЗЭС [2, 8, 9, 47, 96, 145–147]. Как при спорадическом ЗЭС, так и при ЗЭС/МЭН-I у 60–90% больных могут быть выявлены дуоденальные гастриномы, которые часто имеют малый размер, и в 40–60% наблюдений – метастатически пораженные регионарные лимфоузлы. На этапе предоперационной топической диагностики и эндоскопического УЗИ эти образования могут не определяться, и их выявление возможно лишь при операционной ревизии и выполнении дуоденотомии [9, 33, 36, 47, 96, 103, 147]. Хирургическое лечение должно быть выполнено в условиях специализированного учреждения, где есть опыт лечения таких опухолей [8, 47, 96]. Остаются противоречивыми роль хирургического лече-

ния, предпочтений по хирургической технике, вопрос о выборе времени оперативного лечения [11, 36, 47, 83, 146–149].

Тотальная гастрэктомия показана ограниченному количеству больных (менее 1–2%), которые в силу разных причин не могут или не будут принимать антисекреторные препараты [8, 47, 96, 150]. В настоящее время показания к селективной ваготомии редки, однако пациенты перед эксплоративным хирургическим вмешательством должны получать антисекреторные препараты во избежание осложнений, связанных с остаточной секрецией соляной кислоты [8, 47]. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) выполняется по строгим показаниям ограниченной группе больных с сочетанным опухолевым поражением головки ПЖ и ДПК как при спорадическом ЗЭС, так и при наследственном (в рамках МЭН-I) [8, 47, 111, 142, 147, 148]. Тем не менее использование ПДР в этой ситуации не носит характера строгой рекомендации. Выполнение ПДР имеет преимущества у немногих пациентов с прогнозируемой длительной выживаемостью с множественными или большими опухолями в указанном регионе, которые сложно удалить с помощью энуклеации [8, 47, 142, 147]. После радикальной резекции существенным является дальнейшее наблюдение с использованием как ЭГДС, так и теста с секретинном [8, 18, 151]. При нормальном уровне ГН и отрицательном секретинном тесте необходимости в стандартных визуализирующих исследованиях нет [8, 18, 151]. В настоящий момент результативность СРС в диагностике рецидива до появления виража ГН или положительного секретинного теста неизвестна [8, 47, 103, 151].

В связи с эффективностью ИПП показания к частичной или тотальной гастрэктомии сведены к нулю [8, 47, 75, 96, 150]. При спорадической гастриноме адекватное хирургическое лечение включает удаление первичной опухоли и измененных лимфоузлов [8, 47, 96, 145, 147]. Как было показано в ряде работ, резекция уменьшает частоту развития печеночных метастазов, что является важнейшим прогностическим фактором длительности общей выживаемости и повышает ЗЭС-зависимую выживаемость [97, 98, 152]. В связи с этим хирургическое лечение реко-

мендовано пациентам со спорадическим ЗЭС при отсутствии печеночных метастазов и сопутствующих заболеваний, ассоциированных с низкой коморбидной выживаемостью. Длительная ремиссия после хирургической резекции (исключая ПДР) встречается у 20–45% пациентов со спорадическим ЗЭС, но у пациентов с ЗЭС-МЭН-I только в 0–1% случаев [8, 47, 147, 149]. Опухоли ПЖ, дистанцированные от панкреатического протока, могут быть энуклеированы. Резекция требуется, если опухоль определяется менее чем в 3 мм от протока. Дистальная резекция ПЖ может быть выполнена при локализации опухоли в хвосте. Дуоденотомия при ЗЭС выполняется рутинно для возможности определения мелких дуоденальных гастрином [8, 47, 96, 99, 142, 145, 153]. При спорадических гастриномах головки и тела ПЖ может выполняться центральная или дистальная панкреатэктомия (со спленэктомией или без таковой) [8, 47, 96, 99, 142, 145, 153]. ПДР может быть альтернативой у отдельных пациентов с гастриномой головки ПЖ при местном рецидиве или персистенции опухоли после первичной резекции [8, 47, 142, 148, 154]. В связи с частым поражением регионарного лимфоколлектора и печени при спорадических гастриномах независимо от локализации первичной опухоли необходимо выполнение рутинной лимфаденэктомии и интраоперационной ревизии печени. Описаны первичные поражения лимфоузлов и печени, хотя эти данные противоречивы [8, 47, 96, 155]. До 30% гастрином не имеет точных топических данных на предоперационном этапе. В этой ситуации выгоды хирургической ревизии неоднозначны и решение о необходимости операции должно приниматься консилиумом на основе мультидисциплинарного подхода. Хирургическое вмешательство в этих наблюдениях включает в себя лапаротомию, полноценную ревизию брюшной полости, интраоперационное УЗИ ПЖ, дуоденотомию с использованием трансиллюминации и рутинную лимфаденэктомию, по крайней мере в области “треугольника гастриномы” [2, 3, 8, 96, 145, 155, 156].

В случае хирургического лечения при ЗЭС/МЭН-I (за исключением ПДР) частота рецидива опухоли составляет более 90%

[8, 11, 47, 52, 147, 149, 157]. Именно поэтому показания к эксплоративному хирургическому вмешательству при ЗЭС/МЭН-I противоречивы [8, 11, 47, 52, 146–148, 157]. Действительно, у этих пациентов обычно имеются множественные дуоденальные гастриномы, высокая частота метастатического поражения лимфоузлов, часто гастриномы сочетаются с другими нефункционирующими П-НЭО. У них очень редко достигается ремиссия и длительная выживаемость, кроме наблюдений, когда опухоли имеют небольшой размер (менее 2 см) или не определяются топическими методами на дооперационном этапе [8, 11, 36, 52, 96, 125]. Тем не менее операция – единственный способ предотвращения (или излечения) злокачественной трансформации опухоли [157]. Так как пациенты с МЭН-I и опухолями ПЖ менее 2 см имеют спонтанную высокую ожидаемую выживаемость, рекомендуется хирургическое лечение с целью предотвращения метастатической болезни ограничить опухолями более 2 см [8, 11, 47, 52, 125]. Хотя в некоторых работах продемонстрирована возможная длительная биохимическая ремиссия после ПДР у пациентов с ЗЭС/МЭН-I, реальное влияние на выживаемость противоречиво и долгосрочные местные эффекты после ПДР остаются большей частью неопределенными [8, 9, 96, 142, 146, 148, 157].

В отличие от инсулином целесообразность лапароскопических вмешательств при гастриномах дискуссионна и не носит характера общей рекомендации, так как часто предоперационные топические данные отрицательные, опухоли могут иметь подслизистую дуоденальную локализацию и высокая частота метастатического поражения регионарных лимфоузлов [8, 47, 96, 158].

### **Хирургическое лечение инсулином [2, 13–15, 26, 50, 159]**

В противоположность гастриномам и некоторым редким П-НЭО (соматостатиномы, соматолиберинпродуцирующие опухоли) инсулиномы, как правило, в 90% наблюдений носят солитарный и доброкачественный характер, топически определяются достаточно хорошо. Как и некоторые редкие П-НЭО (глюкагономы, более 90% ВИПом), инсули-

номы практически всегда расположены в ПЖ [2, 13–15]. Типичная локализация в ПЖ облегчает диагностику при эндоскопическом УЗИ, которое имеет лучшую чувствительность/специфичность при панкреатических локализациях опухоли, чем при экстрапанкреатических. Тем не менее при маленьких инсулиномах (менее 1 см), что часто встречается, предоперационная топики и интраоперационное выявление опухоли могут быть затруднены. Кроме того, инсулинома плохо выявляется при СРС из-за низкой плотности соматостатиновых рецепторов в этом типе опухолей и поэтому 50% инсулином пропускаются СРС [2, 13–15, 26, 47, 50]. Инсулинома отличается от других П-НЭО низкой частотой злокачественности (менее 10%) и поэтому имеет высокую частоту излечения (более 90%) [2, 13–15, 26, 50, 159]. В отличие от других П-НЭО при инсулиномах наиболее часто используется лапароскопический доступ, так как топически опухоль, как правило, диагностируется на предоперационном этапе [26, 158–161].

Стандартное хирургическое вмешательство при спорадической инсулиноме должно включать пальпаторную и ультразвуковую ревизию ПЖ. Если опухоль определяется более чем в 2–3 мм от панкреатического протока, то энуклеация предпочтительнее резекции ПЖ. В других ситуациях необходима резекция (центральная или дистальная, или резекция головки). В любых ситуациях нет необходимости в лимфаденэктомии [3, 8, 9, 11, 47, 96, 111, 142, 145, 146, 148, 150]. При четком предоперационном топическом диагнозе инсулиномы в теле или хвосте ПЖ может быть выполнена лапароскопическая энуклеация или резекция [8, 26, 158, 159, 161, 162]. Если на предоперационном этапе топический диагноз отсутствует, то показана эксплоративная операция [3, 8, 9, 11, 47, 96, 111, 142, 145, 146, 148, 150]. Дополнительно к интраоперационному УЗИ можно выполнять интраоперационное определение уровня инсулина и срочное гистологическое исследование [163]. У небольшого числа больных с подозрением на злокачественную инсулиному или рецидив показано прицельное лечение местного рецидива и/или печеночных метастазов. В случае, когда инсулинома не най-

дена ни пред- ни интраоперационно, “слепая” дистальная резекция не рекомендована [3, 8, 9, 11, 47, 96, 111, 142, 145, 146, 148, 150].

При МЭН-I, когда опухоли часто мультицентричны, цель хирургической операции – обеспечение соответствующего уровня инсулина при удалении всех инсулином. В связи с тем что часть опухолей при мультицентричном поражении могут быть нефункционирующими, необходимо на дооперационном этапе определить, какая из опухолей является инсулиномой [2, 11, 52, 142]. В этой ситуации наиболее эффективен артериально-стимулированный венозный забор крови на инсулин, интраоперационно для этого может потребоваться определение уровня инсулина [8, 11, 50, 107, 163].

### **Хирургическое лечение редких П-НЭО [2, 5, 111, 142, 144]**

Показания к хирургическому лечению зависят от возможности контролирования клинических проявлений, размера опухоли/локализации/распространенности, злокачественности и наличия метастазов [1, 2, 5, 111, 142, 144]. При условии приемлемого соматического статуса больного возможность проведения оперативного лечения должна рассматриваться даже при минимальных шансах на резектабельность опухоли, включая ситуацию метастатического поражения и единичных метастазов в печени [1, 2, 5, 111, 142, 144]. Объем операции зависит от локализации первичной опухоли: возможны ПДР, дистальная резекция, энуклеация, комбинация энуклеации и резекции ПЖ. Так как редкие П-НЭО часто злокачественны, обязательно выполняется адекватная лимфаденэктомия [1, 2, 5, 111, 142, 144]. В случае ограниченных метастазов в печени или более распространенной метастатической болезни оперативное лечение должно рассматриваться, если существует возможность удаления хотя бы 90% опухолевых масс [8, 98, 142, 152, 164–169].

Хирургическое лечение необходимо выполнять при отсутствии возможности медикаментозного купирования симптомов гормональной гиперпродукции. Большие размеры опухоли и частое метастатическое поражение печени обуславливают необходимость

лапаротомии, резекции ПЖ и лимфаденэктомии. Лапароскопический доступ не рекомендован в связи необходимостью лимфаденэктомии и тщательной ревизии степени инвазии и метастатического распространения [5]. Пациентам с синдромом Кушинга рекомендовано выполнение тотальной адреналэктомии [2, 5, 111]. Удаление метастазов в печени может быть выполнено в момент первичной операции. При возможной резектабельности до 90% опухолевых масс оправдано использование циторедуктивных хирургических методов, так как это позволяет улучшить медикаментозный контроль за симптомами гормональной гиперпродукции и, возможно, увеличить выживаемость, хотя это не доказано [8, 142, 152, 164–169].

### **Хирургическое лечение распространенных функционирующих П-НЭО**

[2, 5, 8, 15, 98, 111, 142, 144, 164, 165, 167–169]

Лечение, направленное на купирование симптоматики гормональной гиперпродукции, более доступно после проведения циторедуктивных методов без или совместно с радиочастотной абляцией (РЧА). Циторедукция применяется при локализованном метастатическом поражении или доступности для разрушения 90% опухолевого объема [8, 98, 142, 152, 164–169]. Применение РЧА возможно во время лапароскопической операции как изолированно, так и в сочетании с хирургической резекцией, при условии, что в печени выявляется не более 10 очагов метастазирования и размер наибольшей опухоли не превышает 5 см (в идеале не более 3 см) [5, 152, 170]. Лапароскопически выполненная РЧА позволяет нивелировать функциональную симптоматику более чем у 90% больных со злокачественными П-НЭО [170].

### **Медикаментозное лечение функционирующих П-НЭО**

[1, 2, 5, 8, 13–15, 57, 168, 169, 171]

### **ЗЭС: лечение желудочной гиперсекреции** [2, 3, 8, 32, 57, 172, 173]

БЖС у большинства пациентов с ЗЭС превышает норму более чем в 5 раз (в сред-

нем 45 мэкв/ч), поэтому пептические осложнения развиваются у этих больных очень быстро и их профилактика и контроль за желудочной секрецией являются главной задачей лечения [8, 61]. Как  $H_2$ -блокаторы, так и ИПП успешно купируют гиперсекрецию соляной кислоты у всех пациентов [2, 8, 32, 57, 172, 173]. В связи с длительностью действия в настоящее время предпочтительнее ИПП [8, 32, 57, 172, 174–178].  $H_2$ -блокаторы обычно эффективны в более высоких дозах, чем при банальной ЯБДПК (часто требуется десятикратное увеличение дозы), и применяются каждые 4–6 ч [2, 3, 57, 75]. У пациентов, принимающих ИПП в течение 15 лет, не отмечено признаков тахифилаксии и дозозависимых побочных эффектов. Была отмечена недостаточность витамина  $B_{12}$  (но не железа) у пациентов с длительным применением ИПП при ЗЭС, однако не до конца ясно, являлись ли именно ИПП причиной  $B_{12}$ -недостаточности [8, 179–181]. Контроль за желудочной секрецией при необходимости парентерального питания успешно достигается как болюсным введением ИПП, так и непрерывной инфузией  $H_2$ -блокаторов [2, 3, 8, 32, 57, 75], поэтому парентерально рекомендовано применение ИПП. У больных с ЗЭС/МЭН-I коррекция симптомов ГПТ может уменьшать лабораторный уровень ГН, БЖС и повышать чувствительность к применению антисекреторных препаратов [82, 83]. После адекватного хирургического лечения количество больных с повышенным уровнем секреции желудочного сока может достигать 40%, в таких случаях требуется назначение низких доз антисекреторных средств [182, 183]. В настоящий момент крайне редко применяемая селективная проксимальная ваготомия может снижать БЖС и уменьшить потребность в антисекреторных препаратах [8].

Гиперсекреция соляной кислоты требует длительного тщательного контроля у всех пациентов с ЗЭС для профилактики пептических осложнений [8, 57, 75, 172, 173, 175, 176]. ИПП являются средством выбора, так как длительность действия позволяет назначать их дважды в день у большинства больных. Исследования продемонстрировали эффективность всех заявленных ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзо-

мепразол) [8, 32, 57, 172, 174–178]. Рекомендуемая стартовая доза эквивалентна 60 мг омепразола однократно при спорадическом ЗЭС и 40–60 мг дважды в день при ЗЭС/МЭН-I [8, 57, 75, 172, 173, 175, 176]. У пациентов с осложненным течением болезни (при МЭН-I-ассоциированной гиперкальциемии, тяжелой ГЭРБ, предшествующей резекции желудка по Бильрот-2) контроль кислотности может потребовать больших доз и кратности применения ИПП [8, 75, 82, 83, 184]. Для этих больных стартовая доза эквивалентна 40–60 мг омепразола дважды в день. В последующие визиты доза ИПП для большинства больных со спорадическим ЗЭС может быть снижена, снижение дозы при ЗЭС/МЭН-I возможно у 30–50% больных. При длительном лечении ежегодно контролируется уровень витамина В<sub>12</sub> [8, 179–181]. Недавние исследования подтвердили повышенный риск переломов у больных с длительным применением ИПП, однако нет исследований среди пациентов с ЗЭС [179, 180]. Патогенез этих переломов при длительном применении ИПП не ясен, специфических рекомендаций в связи с этим нет. Пероральные Н<sub>2</sub>-блокаторы эффективны в больших дозах и при увеличении кратности применения [8, 57, 75]. При невозможности перорального приема (в момент хирургического лечения) внутривенные формы ИПП являются препаратом выбора, непрерывная инфузия Н<sub>2</sub>-блокаторов также эффективна, однако требует больших дозировок [8, 57, 75]. Пролонгированные аналоги соматостатина также эффективны для контроля за гиперсекрецией желудочного сока, однако для этой цели при ЗЭС они не рекомендованы, что связано с простотой и эффективностью перорального применения ИПП.

### **Медикаментозное лечение инсулиномы [13–15, 185]**

Применение соответствующей диеты может увеличить период до наступления приступа голода. Поскольку подавляющее большинство пациентов с инсулиномой лечатся хирургически, медикаментозное лечение используется в предоперационном периоде для контроля гликемии, а также у неоперабельных пациентов с распростра-

ненными метастазами или при отказе больного от операции [13–15, 26, 50].

Предоперационным пациентам, неоперабельным больным, кроме частого дробного питания и внутривенного введения глюкозы, необходима лекарственная поддержка для контроля гликемии. Диазоксид, наиболее эффективное средство поддержания нормогликемии при гиперинсулинизме, влияющее на снижение секреции инсулина β-клетками ПЖ, назначается в дозе 50–300 мг/сут с возможным увеличением дозы до 600 мг/сут [2, 13–15]. Побочными эффектами являются отеки, увеличение массы тела, почечная недостаточность и гирсутизм. Имеются сообщения об успешном применении верапамила и дифенилгидатоина (фенитоин) для успешного контроля гипогликемических состояний. При резистентных гипогликемических состояниях эффективны глюкокортикоиды (преднизолон). У больных с позитивными по результатам ИГХ рецепторами к соматостатину 2-го типа контроль гликемии успешно достигается применением октреотида и лантреотида, однако нерезультативен для всех остальных опухолей с отсутствием рецепторов [185]. Как было показано, интерферон-α может быть успешно применен в некоторых наблюдениях. В новейших исследованиях на небольшом числе наблюдений злокачественных инсулином продемонстрирована эффективность ингибиторов mTOR-киназы (эверолимус, рапамицин) в контроле секреции инсулина и гипогликемии [2, 3, 186–188].

### **Медикаментозное лечение редких П-НЭО [2, 3, 5, 171]**

Крайне важным является контроль симптомов гормональной гиперпродукции, так как в прошлом не леченные проявления функциональных синдромов являлись основной причиной смерти [2, 5, 42]. В настоящий момент этого можно добиться в большинстве наблюдений, используя комбинацию медикаментозных, хирургических и радиологических методов. Известно, что как аналоги соматостатина, так и интерферон эффективны в симптоматическом лечении П-НЭО, в том числе и редких П-НЭО [1–3, 5, 171]. Приблизительно у 80–90% больных с глюка-

гономами и ВИПомами достаточно быстро купируются диарея и кожная сыпь, у 60–80% снижается уровень глюкагона и ВИП [1–3, 5, 171]. Симптоматическая ремиссия не всегда связана со снижением уровня продуцируемых гормонов, известно, что аналоги соматостатина оказывают прямое воздействие на периферические органы-мишени. Снижение эффективности симптоматических средств можно наблюдать достаточно часто, повышение дозы препаратов соматостатина улучшает ситуацию ненадолго [1–3, 5, 171]. Аналоги соматостатина оказывают антипролиферативное действие при П-НЭО. Симптоматическая терапия аналогами соматостатина должна стартовать с короткодействующих форм (октреотид 100 мкг подкожно 2–3 раза в день) в течение 1–2 дней с титрованием дозы по клиническому эффекту. Затем пациент может быть переведен на пролонгированные формы (с замедленным высвобождением вещества) Lanreotide-SR® внутримышечно, Lanreotide autogel® подкожно или Sandostatin-LAR® внутримышечно (каждые 4 нед) [5, 189]. Интерферон- $\alpha$  также успешно применяется в симптоматической терапии гормональной гиперпродукции при опухолях с невысокой пролиферативной активностью, однако его применение менее изучено, чем применение аналогов соматостатина. Продемонстрирована его эффективность при ВИПомах, не отвечающих на лечение соматостатином, а также в некоторых случаях комбинированного применения с аналогами соматостатина, когда их изолированное применение не обеспечивало надлежащего симптоматического контроля; однако эти данные требуют подтверждения в контролируемых исследованиях [1, 5, 190].

Аналоги соматостатина являются эффективным средством симптоматического лечения при редких формах функционирующих П-НЭО, особенно у больных с ВИПомами, глюкагономами, соматолиберинпродуцирующими опухолями [2, 3, 5, 50, 171]. Пролонгированные аналоги соматостатина, как свидетельствуют некоторые исследования, эффективны в симптоматической терапии эктопированной гормональной гиперпродукции при некоторых наблюдениях соматостатиномы. У больных с гиперкортицизмом,

большинство которых имеют метастазы на момент диагностики, перед адrenaлэктомией используются ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол, метирапон). В некоторых наблюдениях могут быть эффективны аналоги соматостатина, и в настоящий момент отмечен возросший интерес к использованию исследуемых антагонистов глюкокортикоидных рецепторов (mifepristone) [191, 192]. При неэффективности или ускользании эффекта при применении аналогов соматостатина может быть эффективна терапия интерфероном- $\alpha$  как в моноварианте, так и в комбинации с аналогами соматостатина. Совсем недавно представлены обещающие результаты применения мультилигандных соматостатиновых рецепторов, аффинных к пасиреотиду. Агонист допаминовых рецепторов каберголин можно применять при симптоматическом лечении АКТГ-эктопированного синдрома [191, 193, 194].

#### **Медикаментозное лечение распространенных метастатических функционирующих П-НЭО**

Аналоги соматостатина эффективны в группе больных с медленно прогрессирующими опухолями с низкой пролиферативной активностью НЭО панкреатического или дуоденального происхождения (G1), и их использование поддерживается опубликованными данными ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследований, включавших более 500 больных [171, 196–198]. Как показано, аналоги соматостатина дают антипролиферативный эффект при карциноидах желудка у людей и животных, однако нет исследований в отношении печеночных метастазов [199].

Два проспективных рандомизированных исследования показали, что при использовании до первичного прогрессирования заболевания соматостатиновые аналоги и интерфероны, применяемые отдельно или в комбинации, дают сравнительный антипролиферативный эффект при метастатических гастроэнтеропанкреатических НЭО [196, 197].

Химиотерапия рекомендована при П-НЭО, НЭО foregut-локализации градации G2, и НЭК (G3) любой локализации. Системная цитотоксическая терапия показана больным с не-

операбельными прогрессирующими метастазами в печени высокодифференцированных П-НЭО: комбинация стрептозотоцина и 5-фторурацила сопровождается объективным опухолевым ответом у 35–40% больных [199–201]. Эта частота опухолевого ответа значительно меньше, чем 69%, доложенная С.С. Moertel и соавт. [202] в 1992 г., оценивавших длительное назначение стрептозотоцина с 1980-х годов. Постоянно появляются сообщения о новых, более перспективных режимах химиотерапии (5-фторурацил, дакарбазин и эпирубицин [203] или капецитабин и темазолomid [204]), однако необходимы подтверждающие исследования. Такие методы, как трансартериальная эмболизация и/или хемоземболизация, терапия радионуклидами, имеют опухолевый ответ  $\geq 50\%$ . Применение этих методов должно быть рассмотрено при первичном выявлении метастазов, особенно у больных с функционирующими П-НЭО, трудно поддающимися симптоматической терапией [205–207].

Применение радиотаргетной терапии (РТТ) может быть рассмотрено при функционирующих и гормонально-неактивных П-НЭО независимо от локализации первичного очага. На основании II фазы исследований и ретроспективных данных частота частичной ремиссии составляет 0–33% [208, 209] и показатели ремиссии выше при панкреатических НЭО, чем при кишечных midgut-локализациях. Во II фазе проспективного мультицентрового исследования с  $^{90}\text{Y}$ -edotreotide у пациентов с рефрактерным карциноидным синдромом частота частичной ремиссии составила 4%, стабилизация процесса наступила в 70% наблюдений. Безрецидивная выживаемость составила 16,3 мес [210].

В соответствии со стратегией таргетной молекулярной терапии эверолимус и сунитиниб являются новыми лечебными модальностями в терапии распространенных П-НЭО. Назначение эверолимуса рассматривается после безуспешности химиотерапии при П-НЭО или в качестве препарата первой линии, в некоторых наблюдениях – как альтернатива локорегиональным воздействиям или химиотерапии.

Исследование RADIANT-3 (эверолимус) включало 40% больных, у которых хороший

эффект от лечения эверолимусом был одинаков для пациентов как с предшествующей химиотерапией, так и без нее [211]. Первоначальное назначение препарата без отбора по показаниям не рекомендовано, однако во многих странах резервировано для пациентов с прогрессирующими П-НЭО.

Результаты III фазы плацебо-контролируемого исследования показали эффективность при прогрессирующих П-НЭО мультикиназного ингибитора сунитиниба, действующего направленно на рецепторы PDGF-R, VEGF-R, c-kit, RET и FLT-3 [223, 224].

Большинству больных проводят предвзящую системную терапию, как правило, химиотерапию. Основное показание к применению сунитиниба – использование его как препарата второй и третьей линии терапии. Сунитиниб может рассматриваться как препарат системной терапии первой линии у ограниченного числа больных, как альтернатива аналогам соматостатина, локорегиональным воздействиям или химиотерапии при нежелательном применении этих модальностей. Роль эверолимуса и сунитиниба в терапии прогрессирующих распространенных П-НЭО продолжает обсуждаться.

Не так уж редко пациенты с распространенным заболеванием (за исключением гастрином) приобретают устойчивость к симптоматической терапии (к аналогам соматостатина, интерферонам) и контроль над гормональной гиперсекрецией становится затруднителен. При гастриномах это не встречается, так как ИПП способны оказывать симптоматическое действие при любой распространенности опухоли. При развитии лекарственной рефрактерности возникают показания к применению эмболизации, хемоземболизации, РЧА, РТТ или циторедуктивных хирургических методов. Все методы, в соответствии с сообщениями коллег, способны оказать симптоматическое воздействие у многих пациентов [8, 15, 111, 142, 152, 164, 166–169, 212–218]. При применении перечисленных модальностей симптоматическое улучшение достигается у 40–80% больных [167–169, 208, 218, 219].

Раннее использование комбинации аналогов соматостатина и интерферонов для достижения антипролиферативного эффек-



та не рекомендуется. Использование РТТ в качестве метода первой линии также не рекомендовано, его применение рассматривается только после безуспешности медикаментозной терапии. Важной предпосылкой эффективности и целесообразности использования РТТ является выраженная экспрессия рецепторов к соматостатину 2-го типа, выявленная СРС. Минимальные требования к РТТ изложены в отдельных согласительных рекомендациях [220]. Применение эверолимуса и сунитиниба как альтернативного химиотерапии метода или при безуспешности химиотерапии отражает новейшие подходы к лечению нерезектабельных П-НЭО [211, 223, 224].

### **Наблюдение больных с П-НЭО** [2, 3, 5, 8, 221]

Больные с функционирующими П-НЭО/МЭН-I с распространенным метастатическим процессом, после адекватной резекции, но с проблемами функциональной активности других, МЭН-I-ассоциированных опухолей требуют иного наблюдения, чем обычные пациенты с П-НЭО. После проведения первичного лечения больные с проблемами МЭН-I (ГПТ, опухоли гипофиза) должны проходить соответствующее обследование в отношении этих заболеваний каждые 6–12 мес. Пациентам после адекватных вмешательств необходимо проводить обследование на предмет развития рецидива сначала в более короткие сроки (3–6 мес) для решения вопроса о назначении противоопухолевой терапии или симптоматического лечения.

Всех больных при отсутствии метастатического поражения нужно обследовать через 3–6 мес после операции, но при стабильном течении заболевания в последующем необходимо лишь ежегодное наблюдение. Каждый этап наблюдения включает биохимическое исследование (витамин В<sub>12</sub>, ионизированный кальций, ПТГ, гастрин), оценку кислотопродукции желудка, хотя бы 1 раз в год должна проводиться топическая диагностика (КТ или МРТ брюшной полости) и минимум 1 раз в 3 года – СРС. Пациенты с ЗЭС/МЭН-I должны обследоваться ежегодно с топической оценкой опухолевой распространенности (КТ или МРТ брюшной полости, КТ грудной

клетки для исключения тимического карциноида, особенно у мужчин, каждые 3–5 лет), как минимум 1 раз в 3 года СРС, МРТ гипофиза 1 раз в 3–5 лет; обязателен биохимический мониторинг заболеваний в рамках МЭН-I: ионизированный кальций, ПТГ, пролактин, инсулин, ЭГДС, определение кислотопродукции желудка [8, 11, 55, 79, 83, 84]. Больные в случае адекватного хирургического лечения ЗЭС должны проходить ежегодное обследование на ГН, секретинный тест и БЖС в том случае, если они вынуждены принимать ИПП или Н<sub>2</sub>-блокаторы [8, 18, 151]. Топическая диагностика ЗЭС выполняется после нерадикальных хирургических вмешательств или по показаниям, перечисленным выше.

Для пациентов с распространенным метастатическим поражением периодичность наблюдения составляет каждые 3–6 мес с обязательной топической оценкой (КТ или МРТ и по клиническим показаниям СРС), ЭГДС и контролем желудочной секреции (каждые 6 мес). Показана ежегодная оценка на предмет АКТГ-эктопического гиперкортицизма (кортизол суточной мочи). Для пациентов, получающих химиотерапию, кратность наблюдения выше из-за необходимости оценки специфической токсичности.

### **Наблюдение больных с инсулиномой** [2, 3, 13, 15, 221]

При спорадических инсулиномах наблюдение осуществляется через 3–6 мес после операции, затем только при рецидиве симптоматики [213]. При инсулиномах в рамках МЭН-I или при мультицентрических опухолях пациенты после операции должны наблюдаться ежегодно или при рецидиве симптоматики. В этих случаях необходима оценка уровня инсулина, С-пептида и проинсулина.

### **Наблюдение больных с редкими функционирующими П-НЭО** [2, 3, 5, 213]

При метастатическом поражении у больных с редкими функционирующими П-НЭО интервалы наблюдения составляют 3–6 мес, у больных без метастазов проводят ежегодный контроль. При персистенции заболевания необходим биохимический контроль специфических, повышенных на фоне пред-

шествующего лечения гормонов, при отсутствии их повышения дополнительное тестирование, как правило, не требуется. У пациентов с резидуальной опухолью выполняется МРТ или КТ и по показаниям – СРС.

## Литература

1. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin. Oncol.* 2010; 37: 594–618.
2. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469–1492.
3. Kulke M.H., Anthony L.B., Bushnell D.L. et al. NANETS Treatment Guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735–752.
4. Ekeblad S. Islet cell tumours. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 654: 771–789.
5. O'Toole D., Salazar R., Falconi M. et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189–195.
6. Falconi M., Plockinger U., Kwekkeboom D.J. et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196–211.
7. Kaltsas G., Androulakis I.I., de Herder W.W. et al. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17: R173–R193.
8. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E. et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–182.
9. Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr. Probl. Surg.* 2009; 46: 13–106.
10. Roy P., Venzon D.J., Shojamanesh H. et al. Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 379–411.
11. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham M.D. et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113(suppl): 1807–1843.
12. Gibril F., Schumann M., Pace A. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and ZollingerEllison syndrome. A prospective study of 107 cases and comparison with 1,009 patients from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83: 43–83.
13. Vanderveen K., Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat. Res.* 2010; 153: 235–252.
14. Guettier J.M., Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev Endocrinol. Metab.* 2010; 5: 217–227.
15. De Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y. et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 183–188.
16. Anlauf M., Garbrecht N., Henopp T. et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinicopathological and epidemiological features. *Wld Med. J.* 2006; 12: 5440–5446.
17. Kloppel G., Anlauf M. Gastrinoma – morphological aspects. *Wien Klin. Wochenschr.* 2007; 119: 579–584.
18. Gibril F., Jensen R.T. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2005; 7: 114–121.
19. Anlauf M., Perren A., Meyer C.L. et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005; 128: 1187–1198.
20. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. World Health Organization classification of tumors and genetics of the digestive system, ed 1. Lyon, IARC, 2010.
21. Rindi G., Kloppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449: 395–401.
22. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, ed. 1. New York, Springer, 2010.
23. Fischer L., Kleeff J., Esposito I. et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br. J. Surg.* 2008; 95: 627–635.
24. Ekeblad S., Skogseid B., Dunder K. et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7798–7803.
25. Pape U.F., Jann H. Muller-Nordhorn J. et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 256–265.
26. Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. et al. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103: 169–174.
27. 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; 39: 825–828.
28. Zerbi A., Falconi M., Rindi G. et al. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multi-center study in Italy of 297 sporadic cases. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1421–1429.
29. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr. Relat. Cancer* 2010; 17: 909–918.
30. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707–712.
31. Weber H.C., Venzon D.J., Lin J.T. et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637–1649.
32. Banasch M., Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien. Klin. Wschr.* 2007; 119: 573–578.

33. Thom A.K., Norton J.A., Axiotis C.A. et al. Location, incidence and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* 1991; 110: 1086–1093.
34. Stabile B.E., Morrow D.J., Passaro E. Jr. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am. J. Surg.* 1984; 147: 25–31.
35. Pipeleers-Marichal M., Kloppel G. Gastrinomas in MEN-1. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:349.
36. MacFarlane M.P., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. A prospective study of surgical resection of duodenal and pancreatic gastrinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995; 118: 973–980.
37. Garbrecht N., Anlauf M., Schmitt A. et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr. Relat. Cancer* 2008; 15: 229–241.
38. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Grossman A.B. Ectopic ACTH syndrome. *Front Horm. Res.* 2006; 35: 143–156.
39. Hoffmann K.M., Furukawa M., Jensen R.T. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterology* 2005; 19: 675–697.
40. Levy-Bohbot N., Merle C., Goudet P. et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN-1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterology Clin. Biol.* 2004; 28: 1075–1081.
41. Yu F., Venzon D.J., Serrano J. et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 615–630.
42. Jensen R.T. Natural history of digestive endocrine tumors; in Mignon M, Colombel JF (eds): *Recent Advances in Pathophysiology and Management of Inflammatory Bowel Diseases and Digestive Endocrine Tumors*. Paris, Libbey Eurotext, 1999; 192–219.
43. Gibril F., Venzon D.J., Ojeaburu J.V. 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: 5282–5293.
44. Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome; in Doherty GM, Skogseid B (eds): *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 291–344.
45. Maton P.N., Gardner J.D., Jensen R.T. Cushing's syndrome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1–5.
46. Cadiot G., Vuagnat A., Doukhan I. et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 1999; 116: 286–293.
47. Norton J.A., Jensen R.T. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann. Surg.* 2004; 240: 757–773.
48. Goh B.K., Chow P.K., Tan Y.M. et al. Validation of five contemporary prognostication systems for primary pancreatic endocrine neoplasms: results from a single institution experience with 61 surgically treated cases. *ANZ J. Surg.* 2011; 81: 79–85.
49. London J.F., Shawker T.H., Doppman J.L. et al. Zollinger-Ellison syndrome: prospective assessment of abdominal US in the localization of gastrinomas. *Radiol.* 1991; 178: 763–767.
50. Mathur A., Gorden P., Libutti S.K. Insulinoma. *Surg. Clin. N. Am.* 2009; 89: 1105–1121.
51. Jonkers Y.M., Claessen S.M., Perren A. et al. DNA copy number status is a powerful predictor of poor survival in endocrine pancreatic tumor patients. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007; 14: 769–779.
52. Norton J.A., Fang T.D., Jensen R.T. Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *J. Nat. Compr. Cancer* 2006; 4: 148–153.
53. Goudet P., Murat A., Cardot-Bauters C. et al. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *Wld J. Surg.* 2009; 33: 1197–1207.
54. Goudet P., Murat A., Binquet C. et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *Wld J. Surg.* 2010; 34: 249–255.
55. Gibril F., Chen Y.-J., Schrupp D.S. et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1066–1081.
56. Krenning E.P., Bakker W.H., Kooij P.P. et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide. *J. Nucl. Med.* 1992; 33: 652–658.
57. Osefo N., Ito T., Jensen R.T. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2009; 11: 433–441.
58. Berna M.J., Hoffmann K.M., Serrano J. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome. I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2,229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 295–330.
59. Corleto V.D., Annibale B., Gibril F. et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1555–1561.
60. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien. Klin. Wschr.* 2007; 119: 564–569.
61. Roy P., Venzon D.J., Feigenbaum K.M. et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome: correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis – a prospective NIH study of 235 patients and review of the literature in 984 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 189–222.
62. Benya R.V., Metz D.C., Venzon D.J. et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am. J. Med.* 1994; 97: 436–444.

63. Cadiot G., Houillier P., Allouch A. et al. Oral calcium tolerance test in the early diagnosis of primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison. Gut.* 1996; 39: 273–278.
64. Wynick D., Williams S.J., Bloom S.R. Symptomatic secondary hormone syndromes in patients with established malignant pancreatic endocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 605–607.
65. Chiang H.C., O'Dorisio T.M., Huang S.C. et al. Multiple hormone elevations in patients with Zollinger-Ellison syndrome: prospective study of clinical significance and of the development of a second symptomatic pancreatic endocrine tumor syndrome. *Gastroenterol.* 1990; 99: 1565–1575.
66. Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.R. et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39: 713–734.
67. O'Toole D., Grossman A., Gross D. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194–202.
68. Rehfeld J.F., Gingras M.H., Bardram L. et al. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterol.* 2011; 140: 1444–1453.
69. Weber H.C., Venzon D.J., Jensen R.T. et al. Studies on the interrelation between Zollinger-Ellison syndrome, *Helicobacter pylori* and proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterol.* 1997; 112: 84–91.
70. Jensen R.T. Consequences of long-term proton pump blockade: highlighting insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 98: 4–19.
71. Oh D.S., Wang H.S., Ohning G.V. et al. Validation of a new endoscopic technique to assess acid output in Zollinger-Ellison syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1467–1473.
72. Berna M.J., Hoffmann K.M., Long S.H. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome. II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 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.
73. Mignon M., Jais P., Cadiot G. et al. Clinical features and advances in biological diagnostic criteria for Zollinger-Ellison syndrome; in Mignon M, Jensen RT (eds): *Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Series. Front Gastrointest Res.* Basel, Karger, 1995; 23: 223–239.
74. Frucht H., Howard J.M., Slaff J.I. et al. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 713–722.
75. Gibril F., Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2004; 6: 454–463.
76. Goldman J.A., Blanton W.P., Hay D.W. et al. Case report: false-positive secretin stimulation test for gastrinoma associated with the use of proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 600–602.
77. Niederle B. Hypergastrinemia – diagnosis and treatment. *Wien. Klin. Wschr.* 2007; 119: 561–563.
78. De Herder W.W., O'Toole D., Rindi G. et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Part 1. Stomach, duodenum and pancreas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 151–216.
79. Berna M.J., Annibale B., Marignani M. et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cells changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 1582–1591.
80. Norton J.A., Cornelius M.J., Doppman J.L. et al. Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type I: a prospective study. *Surgery* 1987; 102: 958–966.
81. Waldmann J., Fendrich V., Habbe N. et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *Wld J. Surg.* 2009; 33: 1208–1218.
82. Norton J.A., Venzon D.J., Berna M.J. et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1, and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann. Surg.* 2008; 247: 501–510.
83. Jensen R.T. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J. Intern. Med.* 1998; 243: 477–488.
84. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5658–5671.
85. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24: 355–370.
86. Service F.J., Natt N., Thompson G.B. et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1582–1589.
87. Marsk R., Jonas E., Rasmussen F. et al. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia* 2010; 53: 2307–2311.
88. Patti M.E., Goldfine A.B. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery – diabetes remission in the extreme? *Diabetologia* 2010; 53: 2276–2279.
89. Van Bon A.C., Benhadi N., Endert E. et al. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth. J. Med.* 2009; 67: 274–278.
90. Hirshberg B., Livi A., Bartlett D.L. et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3222–3226.
91. Vezzosi D., Bennet A., Fauvel J., et al. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia

- related to endogenous hyperinsulinism. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157: 75–83.
92. Sundin A., Vullierme M.P., Kaltsas G. et al. ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumours: radiological examinations in patients with neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 183.
  93. Kwekkeboom D.J., Krenning E.P., Scheidhauer K. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: somatostatin receptor imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 184–189.
  94. Sundin A., Garske U., Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21: 69–85.
  95. Rockall A.G., Reznik R.H. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21: 43–68.
  96. Morrow E.H., Norton J.A. Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome; state of the art. *Surg. Clin. N. Am.* 2009; 89: 1091–1103.
  97. Fraker D.L., Norton J.A., Alexander H.R. et al. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann. Surg.* 1994; 220: 320–330.
  98. Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann. Surg.* 2006; 244: 410–419.
  99. Norton J.A., Alexander H.R., Fraker D.L. et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann. Surg.* 2004; 239: 617–626.
  100. Lebtahi R., Cadiot G., Sarda L. et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 853–858.
  101. Doppman J.L., Miller D.L., Chang R. et al. Gastrinomas: localization by means of selective intraarterial injection of secretin. *Radiology* 1990; 174: 25–29.
  102. Termanini B., Gibril F., Reynolds J.C. et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 1997; 112: 335–347.
  103. Alexander H.R., Fraker D.L., Norton J.A. et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann. Surg.* 1998; 228: 228–238.
  104. Anderson M.A., 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.
  105. Ruszniewski P., Amouyal P., Amouyal G. et al. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1995; 117: 629–635.
  106. Patel K.K., Kim M.K. Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24: 638–642.
  107. Guettier J.M., Kam A., Chang R. et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1074–1080.
  108. Morganstein D.L., Lewis D.H., Jackson J. et al. The role of arterial stimulation and simultaneous venous sampling in addition to cross-sectional imaging for localisation of biochemically proven insulinoma. *Eur. Radiol.* 2009; 19: 2467–2473.
  109. Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L. et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas: a prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 26–34.
  110. Gibril F., Jensen R.T. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin-receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig. Liver. Dis.* 2004; 36: S106–S120.
  111. Akerstrom G., Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21: 87–109.
  112. Srirajaskanthan R., Kayani I., Quigley A.M. et al. The role of <sup>68</sup>Ga-DOTATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 875–882.
  113. Putzer D., Gabriel M., Henninger B. et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 2009; 50: 1214–1221.
  114. Ambrosini V., Nanni C., Zompatori M. et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 722–727.
  115. Dudczak R., Traub-Weidinger T. PET and PET/CT in endocrine tumours. *Eur. J. Radiol.* 2010; 73: 481–493.
  116. Buchmann I., Henze M., Engelbrecht S. et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET and <sup>111</sup>In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007; 34: 1617–1626.
  117. 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; 48: 508–518.
  118. Ruf J., Heuck F., Schiefer J. et al. Impact of multiphase <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 101–109.
  119. Cadiot G., Lebtahi R., Sarda L. et al. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. *Gastroenterology* 1996; 111: 845–854.
  120. Dromain C., De Baere T., Lumbroso J. et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 70–78.

121. *Gibril F., Doppman J.L., Reynolds J.C. et al.* Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and MRI in their detection, their frequency, location and effect of their detection on management. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1040–1053.
122. *Lebtahi R., Cadiot G., Delahaye N. et al.* Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 1602–1608.
123. *Bhate K., Mok W.Y., Tran K. et al.* Functional assessment in the multimodality imaging of pancreatic neuroendocrine tumours. *Minerva Endocrinol.* 2010;35: 17–25.
124. *Thomas-Marques L., Murat A., Delemer B. et al.* Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 266–273.
125. *Triponez F., Goudet P., Dosseh D. et al.* Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (! or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *Wld J. Surg.* 2006; 30: 654–662.
126. *Figueiredo F.A., Giovannini M., Monges G. et al.* Pancreatic endocrine tumors: a large single-center experience. *Pancreas* 2009; 38: 936–940.
127. *Christ E., Wild D., Forrer F. et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 4398–4405.
128. *Kauhanen S., Seppanen M., Minn H. et al.* Clinical PET imaging of insulinoma and  $\beta$ -cell hyperplasia. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16: 1550–1560.
129. *Chetty R.* An overview of practical issues in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132: 1285–1289.
130. *Kloppel G.* Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21: 15–31.
131. *Kloppel G., Couvelard A., Perren A. et al.* ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90:166.
132. *Capelli P., Martignoni G., Pedica F. et al.* Endocrine neoplasms of the pancreas: pathologic and genetic features. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 350–364.
133. *Schmitt A.M., Anlauf M., Rousson V. et al.* WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 1677–1682.
134. *Scarpa A., Mantovani W., Capelli P. et al.* Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 824–833.
135. *La Rosa S., Klersy C., Uccella S. et al.* Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum. Pathol.* 2009; 40: 30–40.
136. *Casadei R., Ricci C., Pezzilli R. et al.* Value of both WHO and TNM classification systems for patients with pancreatic endocrine tumors: results of a single-center series. *Wld J. Surg.* 2009; 33: 2458–2463.
137. *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.* 2010; 34: 300–313.
138. *Walker F.M., Lehy T., Bernuau D.G. et al.* Detection of gastrin mRNA in human antral mucosa and digestive endocrine tumors by in situ hybridization: a correlative study with immunocytochemistry and electron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.* 1992; 40: 1363–1372.
139. *Toumpanakis C.G., Caplin M.E.* Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 729–732.
140. *Anlauf M., Bauersfeld J., Raffel A. et al.* Insulinomatosis: a multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 339–346.
141. *Henopp T., Anlauf M., Schmitt A. et al.* Glucagon cell adenomatosis: a newly recognized disease of the endocrine pancreas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 213–217.
142. *Fendrich V., Waldmann J., Bartsch D.K. et al.* Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009; 6: 419–428.
143. *Zerbi A., Capitanio V., Boninsegna L. et al.* Surgical treatment of pancreatic endocrine tumours in Italy: results of a prospective multicentre study of 262 cases. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011; 396: 313–321.
144. *Abood G.J., Go A., Malhotra D. et al.* The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg. Clin. North. Am.* 2009; 89: 249–266.
145. *Lorenz K., Dralle H.* Surgical treatment of sporadic gastrinoma. *Wien. Klin. Wschr.* 2007; 119: 597–601.
146. *Bartsch D.K., Langer P., Rothmund M.* Surgical aspects of gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Wien. Klin. Wschr.* 2007; 119: 602–608.
147. *Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al.* Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 635–644.
148. *Tonelli F., Fratini G., Nesi G. et al.* Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann. Surg.* 2006; 244: 61–70.
149. *Norton J.A., Alexander H.R., Fraker D.L. 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: 495–506.
150. *Franz R.C., Penzhorn H.O.* Is total gastrectomy still a viable option in the management of patients with the Zollinger-Ellison syndrome? *S. Afr. J. Surg.* 2007; 45: 58–60.

151. *Fishbeyn V.A., Norton J.A., Benya R.V. et al.* Assessment and prediction of long-term cure in patients with Zollinger-Ellison syndrome: the best approach. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 199–206.
152. *Steinmuller T., Kianmanesh R., Falconi M. et al.* Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47–62.
153. *Sugg S.L., Norton J.A., Fraker D.L. et al.* A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann. Surg.* 1993; 218: 138–144.
154. *Grobmyer S.R., Vogel S.B., McGuigan J.E. et al.* Reoperative surgery in sporadic Zollinger-Ellison Syndrome: long-term results. *J. Am. Coll. Surg.* 2009; 208: 718–722.
155. *Norton J.A., Alexander H.A., Fraker D.L. et al.* Possible primary lymph node gastrinomas: occurrence, natural history and predictive factors: a prospective study. *Ann. Surg.* 2003; 237: 650–659.
156. *Norton J.A., Jensen R.T.* Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 205: S34–S37.
157. *Fendrich V., Langer P., Waldmann J. et al.* Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br. J. Surg.* 2007; 94: 1331–1341.
158. *Fernandez-Cruz L., Blanco L., Cosa R. et al.* Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *Wld J. Surg.* 2008; 32: 904–917.
159. *Espana-Gomez M.N., Velazquez-Fernandez D., Bezaury P. et al.* Pancreatic insulinoma: a surgical experience. *Wld J. Surg.* 2009; 33: 1966–1970.
160. *Richards M.L., Thompson G.B., Farley D.R. et al.* Setting the bar for laparoscopic resection of sporadic insulinoma. *Wld J. Surg.* 2011; 35: 785–789.
161. *Isla A., Arbuckle J.D., Kekis P.B. et al.* Laparoscopic management of insulinomas. *Br. J. Surg.* 2009; 96: 185–190.
162. *Krudy A.G., Doppman J.L., Jensen R.T. et al.* Localization of islet cell tumors by dynamic CT: comparison with plain CT, arteriography, sonography and venous sampling. *Am. J. Roentgenol.* 1984; 143: 585–589.
163. *Gimm O., Konig E., Thanh P.N. et al.* Intraoperative quick insulin assay to confirm complete resection of insulinomas guided by selective arterial calcium injection. *Langenbecks Arch. Surg.* 2007; 392: 679–684.
164. *Elias D., Goere D., Leroux G. et al.* Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 1092–1097.
165. *Fendrich V., Michl P., Habbe N. et al.* Liverspecific therapies for metastases of neuroendocrine pancreatic tumors. *Wld J. Hepatol.* 2010; 2: 367–373.
166. *Kianmanesh R., Sauvanet A., Hentic O. et al.* Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann. Surg.* 2008; 247: 659–665.
167. *Hodul P., Malafa M., Choi J. et al.* The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas. *Cancer Control* 2006; 13: 61–71.
168. *Desai K.K., Khan M.S., Toumpanakis C. et al.* Management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2009; 55: 425–443.
169. *Reddy S.K., Clary B.M.* Neuroendocrine liver metastases. *Surg. Clin. N. Am.* 2010; 90: 853–861.
170. *Akyildiz H.Y., Mitchell J., Milas M. et al.* Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up. *Surgery* 2010; 148: 1288–1293.
171. *Modlin I.M., Pavel M., Kidd M. et al.* Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 169–188.
172. *Nieto J.M., Pisegna J.R.* The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2006; 7: 169–175.
173. *Auernhammer C.J., Goke B.* Medical treatment of gastrinomas. *Wien. Klin. Wschr.* 2007; 119: 609–615.
174. *Baldwin C.M., Keam S.J.* Rabepazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs* 2009; 69: 1373–1401.
175. *Wilcox C.M., Hirschowitz B.I.* Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 1145–1157.
176. *Metz D.C., Sostek M.B., Ruszniewski P. et al.* Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2648–2654.
177. *Morocutti A., Merrouche M., Bjaaland T. et al.* An open-label study of rabepazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1439–1444.
178. *Metz D.C., Comer G.M., Soffer E. et al.* Threeyear oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 437–444.
179. *Yang Y.X., Metz D.C.* Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010; 139: 1115–1127.
180. *Ito T., Jensen R.T.* Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12: 448–457.
181. *Termanini B., Gibril F., Sutliff V.E. III et al.* Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am. J. Med.* 1998; 104: 422–430.
182. *Ojeaburu J.V., Ito T., Crafa P. et al.* Mechanism of acid hypersecretion post-curative gastrinoma resection. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 139–154.
183. *Pisegna J.R., Norton J.A., Slimak G.G. et al.* Effects of curative resection on gastric secretory function and antisecretory drug requirement in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102: 767–778.

184. *Maton P.N., Frucht H., Vinayek R. et al.* Medical management of patients with Zollinger–Ellison syndrome who have had previous gastric surgery: a prospective study. *Gastroenterology* 1988; 94: 294–299.
185. *Vezzosi D., Bennet A., Rochaix P. et al.* Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152: 757–767.
186. *Kulke M.H., Bergsland E.K., Yao J.C.* Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 195–197.
187. *Bourcier M.E., Sherrod A., DiGuardo M. et al.* Successful control of intractable hypoglycemia using rapamycin in an 86-year-old man with a pancreatic insulin-secreting islet cell tumor and metastases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 3157–3162.
188. *Ong G.S., Henley D.E., Hurley D. et al.* Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 1001–1008.
189. *Oberg K., Kvols L., Caplin M. et al.* Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 966–973.
190. *Fazio N., de Braud F., Delle Fave G. et al.* Interferon- $\alpha$  and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann. Oncol.* 2007; 18: 13–19.
191. *Petrossians P., Thonnard A.S., Beckers A.* Medical treatment in Cushing's syndrome: dopamine agonists and cabergoline. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (suppl 1): 116–119.
192. *Castinetti F., Conte-Devolx B., Brue T.* Medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor antagonists and mifepristone. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (suppl 1): 125–130.
193. *Pivonello R., Ferone D., Lamberts S.W. et al.* Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2457–2458.
194. *Feelders R.A., Hofland L.J., de Herder W.W.* Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketaconazole. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (suppl 1): 111–115.
195. *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; 95: 157–176.
196. *Arnold R., Rinke A., Klose K.J. et al.* Octreotide versus octreotide plus interferon in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 761–771.
197. *Faiss S., Pape U.F., Bohmig M. et al.* International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group: prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2689–2696.
198. *Butturini G., Bettini R., Missiaglia E. et al.* Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first-line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer* 2006; 13: 1213–1221.
199. *Delaunoy T., Ducreux M., Boige V. et al.* The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 515–520.
200. *Fjallskog M.L., Janson E.T., Falkmer U.G. et al.* Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 53–58.
201. *Kouvaraki M.A., Ajani J.A., Hoff P. et al.* Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4762–4771.
202. *Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al.* Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 519–523.
203. *Walter T., Bruneton D., Cassier P.A. et al.* Evaluation of the combination 5-fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Clin. Colorectal. Cancer* 2010; 9: 248–254.
204. *Strosberg J.R., Fine R.L., Choi J. et al.* Firstline chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268–275.
205. *Auernhammer C.J., Goke B.* Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 2011; 60: 1009–1021.
206. *Vogl T.J., Naguib N.N., Zangos S. et al.* Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur. J. Radiol.* 2009; 72: 517–528.
207. *Nazario J., Gupta S.* Transarterial liver-directed therapies of neuroendocrine hepatic metastases. *Semin. Oncol.* 2010; 37: 118–126.
208. *Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., van Eijck C.H. et al.* Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin. Nucl. Med.* 2010; 40: 78–88.
209. *Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L. et al.* Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2124–2130.
210. *Bushnell D.L. Jr, O'Dorisio T.M., O'Dorisio M.S. et al.* 90Y-dotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1652–1659.
211. *Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al.* Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514–523.



212. Plockinger U., Wiedenmann B. Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 553–576.
213. Khasraw M., Gill A., Harrington T. et al. Management of advanced neuroendocrine tumors with hepatic metastasis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 838–847.
214. Shah T., Caplin M. Biotherapy for metastatic endocrine tumours. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 617–636.
215. Teunissen J.J., Kwekkeboom D.J., de Jong M. et al. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 595–616.
216. Toumpanakis C., Meyer T., Caplin M.E. Cytotoxic treatment including embolization/ chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21: 131–144.
217. Eriksson J., Stalberg P., Nilsson A. et al. Surgery and radio-frequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *Wld J. Surg.* 2008; 32: 930–938.
218. King J., Quinn R., Glenn D.M. et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113: 921–929.
219. Oberg K.E., Reubi J.C., Kwekkeboom D.J. et al. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 2010; 139: 742–753, 753.e1.
220. Kwekkeboom D.J., Krenning E.P., Lebtahi R. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 220–226.
221. Arnold R., Chen Y.J., Costa F. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 227–233.
222. Poitras P., Gingras M.H., Rehfeld J.F. The Zollinger-Ellison syndrome: dangers and consequences of interrupting anti-secretory treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 199–202.
223. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al. Sunitinib Malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 501–513.
224. Jensen R.T., Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 564–565.