

Нейроэндокринные опухоли

Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта

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

Кафедра факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

Цель исследования. Определить ведущие клинические проявления и оценить современные возможности лабораторных и инструментальных методов диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта для обоснования выбора варианта хирургического лечения.

Материал и методы. Представлены результаты лечения 202 больных нейроэндокринными опухолями. Опухоли поджелудочной железы диагностированы у 124 больных, различных отделов желудочно-кишечного тракта — у 78. Диагностика нейроэндокринных опухолей включала лабораторное подтверждение нейроэндокринного синдрома, топическую диагностику опухоли. Хирургическое лечение проведено 199 больным. Изучали отдаленные результаты на основании оценки регресса клинико-лабораторных проявлений нейроэндокринной патологии и пятилетней выживаемости.

Результаты. Проявления нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта носят неспецифический характер у 90% больных, что удлиняет сроки их диагностики. Чувствительность лабораторных методов диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы составила 96%, желудочно-кишечного тракта — 92%. Наиболее доступными методами топической диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются спиральная КТ и эндо-УЗИ с чувствительностью 75 и 91% соответственно, которые целесообразно дополнять интраоперационным УЗИ. Чувствительность ЭГДС и колоноскопии в диагностике нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта составила 96,2%. ПЭТ с ¹⁸F-дезоксиглюкозой является дополнительным методом выявления генерализации опухолевого процесса. Хирургическое лечение позволило устранить проявления нейроэндокринного синдрома и достигнуть общей пятилетней выживаемости у $69,3 \pm 4,7\%$ радикально оперированных больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и у $63,0 \pm 5,2\%$ больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Заключение. Лабораторные и инструментальные методы позволяют подтвердить нейроэндокринный синдром, локализовать опухоль. Хирургическое лечение позволяет устранить проявления нейроэндокринного синдрома, увеличить пятилетнюю выживаемость и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, нейроэндокринная опухоль, лабораторная диагностика, топическая диагностика, отдаленные результаты.

Diagnosis and Surgical Treatment of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Gastrointestinal Tract

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

S.P. Fedorov Chair of Faculty Surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy; 6, Academic Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Aim. To identify the major clinical manifestations and assess current capabilities of laboratory and instrumental diagnostic methods for neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract to justify the choice of surgical treatment.

Materials and Methods. Results of treatment of 202 patients with neuroendocrine tumors are presented. There were 124 patients with pancreatic tumors and 78 patients with tumors of various parts of gastrointestinal tract. Diagnosis of neuroendocrine tumors included laboratory confirmation of clinical neuroendocrine syndrome and topical diagnosis. Surgical treatment was applied in 199 patients. Long-term results were studied based on regression of clinical and laboratory manifestations of neuroendocrine pathology and 5-year survival.

Results. Clinical manifestations of gastrointestinal neuroendocrine tumors are nonspecific in 90% of patients that extends the terms of diagnosis. The sensitivity of laboratory methods for diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors was 96%, for gastrointestinal tract — 92%. The most accessible methods of topical diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors are CT and endoscopic ultrasound with sensitivity 75% and 91%, respectively. It is advisable to complement diagnosis by intraoperative sonography. Sensitivity of endoscopic methods of investigation (fibrogastroduodenoscopy, fibrocolonoscopy) in the diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine tumors is 96.2%. PET with 18-fluorodeoxyglucose is an optional method of detecting the tumoral process generalization. Surgical treatment eliminated the symptoms of neuroendocrine syndrome and provided overall 5-year survival of $69.3 \pm 4.7\%$ in radically operated patients with pancreatic neuroendocrine tumors and $63.0 \pm 5.2\%$ in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors.

Conclusion. Laboratory and instrumental methods confirm clinical neuroendocrine syndrome and localized tumors in pancreas and different parts of gastrointestinal tract. Surgical treatment can eliminate symptoms of neuroendocrine syndrome, improve 5-year survival and quality of life.

Key words: pancreas, gastrointestinal tract, neuroendocrine tumors, laboratory diagnosis, topical diagnosis, long-term results.

● Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют менее 2% всех новообразований этих локализаций с заболеваемостью от 2 до 5 на 1 млн населения в год [1, 2]. Несмотря на редкость этих новообразований, в течение последнего десятилетия частота их обнаружения увеличилась в 5 раз, что обусловлено внедрением в клиническую практику современных гормональных исследований, методов инструментальной и морфологической (иммуногистохимия) диагностики [3, 4]. Вместе с тем сохраняется недостаточный уровень знания отдельных аспектов этой патологии врачами хирургических и терапевтических стационаров [5]. Недооценка клинических проявлений и пренебрежение полноценным гормональным обследованием пациентов на догоспитальном этапе увеличивают средний срок выявления НЭО до 7 лет [6].

Наибольшие трудности возникают при диагностике функционирующих НЭО ПЖ, что обусловлено их небольшими размерами (<2 см) у половины больных, а также множественной локализацией — у 10–25% [1]. При нефункционирующих НЭО (ННЭО) ПЖ наиболее сложной остается проблема дифференциальной диагностики с аденокарциномой ПЖ, что обусловлено трудностями дооперационной верификации морфологического диагноза [4]. Особенностью НЭО ПЖ является тот факт, что у 15–20% больных они являются составной частью синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (МЭН-I), который зачастую не учитывается в ходе обследования и выбора тактики лечения пациентов [7].

Современные эндоскопические методы исследования ЖКТ (ЭГДС, колоноскопия) позволяют выявить НЭО в желудке и толстой кишке у большинства пациентов. Вместе с тем определение нейроэндокринной дифференцировки опухоли по данным рутинного гистологического исследования возможно не более чем в 30% наблюдений [8, 9].

Не определены возможности миниинвазивных технологий (лапароскопия, робот-ассистированные вмешательства) в лечении больных НЭО ПЖ и ЖКТ, применение которых позволит улучшить течение послеоперационного периода и качество жизни пациентов [10, 11]. Доля циторедуктивных оперативных вмешательств в лечении генерализованных форм НЭО остается низкой, хотя после этого воздействие на заболевание применением био- и химиопрепаратов является весьма эффективным [1].

Современные возможности морфологической диагностики НЭО используются не в полной мере, что не позволяет осуществить должную оценку злокачественного потенциала удаленных опухолей и определить тактику дальнейшего лечения больных [2, 3, 8]. Несмотря на существующие диагностические и лечебные возможности, среди клиницистов отсутствует единый подход к обследованию, лечению и последующей реабилитации больных НЭО ПЖ и ЖКТ, что негативно сказывается на результатах лечения и качестве их жизни [5, 6]. В связи с этим проблема ранней диагностики и выбора рациональной тактики лечения больных НЭО этих локализаций представляется актуальной.

Цель исследования — определить ведущие клинические проявления и оценить современ-

Майстренко Николай Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Ромашенко Павел Николаевич — доктор мед. наук, доцент, заместитель начальника кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Лысанюк Максим Викторович — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Для корреспонденции: Лысанюк Максим Викторович — 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Тел.: +7-911-121-52-45. E-mail: lysanjuk-maksim@rambler.ru

Maystrenko Nikolay Anatolievich — Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Head of S.P. Fedorov Chair of Faculty Surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation.

Romashchenko Pavel Nykolaevyich — Doct. of Med. Sci., Associate Professor, Deputy Head of S.P. Fedorov Chair of Faculty Surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation.

Lysanyuk Maxim Viktorovich — Cand. of Med. Sci., Senior Lecturer of S.P. Fedorov Chair of Faculty Surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation.

For correspondence: Lysanyuk Maxim Viktorovich — 6, Academic Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation. Phone: +7-911-121-52-45. E-mail: lysanjuk-maksim@rambler.ru

ные возможности лабораторных и инструментальных методов диагностики НЭО ПЖ и ЖКТ для обоснования выбора варианта хирургического лечения больных.

● Материал и методы

Изучены результаты обследования и лечения 202 пациентов с НЭО. НЭО ПЖ диагностированы у 124 больных: инсулинома – у 68 (54,8%), гастринома – у 43 (34,7%), редкие формы опухолей (ННЭО, глюкагонома, ВИПома) – у 13 (10,5%). НЭО ЖКТ выявлены у 78 пациентов. Женщин было 117 (57,9%), мужчин – 85 (42,1%). Возраст пациентов варьировал от 15 лет до 81 года (средний возраст составил $46,9 \pm 2,9$ года).

Оценка клинических проявлений заболевания у пациентов с функционирующими НЭО ПЖ была направлена на выявление характерных клинических эндокринных синдромов [5]. Нефункционирующие НЭО ПЖ выявляли при обследовании по поводу абдоминального болевого синдрома, диспепсических нарушений, либо они являлись случайной находкой при инструментальном обследовании. Основанием для целенаправленного поиска у больных НЭО ЖКТ были типичные проявления карциноидного синдрома.

Лабораторные исследования включали оценку специфических (инсулин, проинсулин, С-пептид, гастрин, глюкагон, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), серотонин, 5-ГИУК) и неспецифических (хромогранин-А (ХГ-А)) маркеров НЭО [3, 6]. Пациентам с ННЭО ПЖ, а также НЭО желудка и толстой кишки для дифференциальной диагностики с аденокарциномой проводили оценку уровня онкомаркеров крови (раковоэмбриональный антиген (РЭА), СА 19-9, СА 72-4) [1, 12]. Проба с голоданием осуществлялась при гипогликемических состояниях с целью подтверждения органического гиперинсулинизма [6]. Больным с синдромом Золлингера–Эллисона выполняли исследование желудочной секреции (базальной, стимулированной) [13].

Инструментальная диагностика НЭО ПЖ включала: трансабдоминальное УЗИ, эндо-УЗИ, интраоперационное УЗИ, КТ, МРТ, ангиографию (чрескожный чреспеченочный забор крови из воротной вены, артериально-стимулированный забор крови (АСЗК) из печеночных вен), ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой [6]. Выявление НЭО ЖКТ осуществлялось в ходе рентгенологических (рентгеноскопия желудка с бариевой взвесью, ирригоскопия) и эндоскопических (ЭГДС, колоноскопия) исследований. Для морфологического изучения опухолей во всех наблюдениях применяли световую микроскопию и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) [8, 14].

Хирургическое лечение проведено 199 (98,5%) пациентам. Консервативная симптоматическая

терапия проводилась у 3 (1,5%) больных в связи с генерализацией онкологического процесса. Критериями оценки отдаленного результата лечения считали регресс клинико-лабораторных проявлений нейроэндокринного заболевания и пятилетнюю выживаемость [12, 15].

● Результаты

Клинические проявления у больных инсулиномой характеризовались психоневрологической симптоматикой в 87% наблюдений. В связи с этим многие пациенты в течение длительного времени проходили обследование и ошибочно лечились у неврологов и психиатров, что привело к развитию энцефалопатии у 24,5% больных. Клиническая картина у всех больных гастриномой манифестировала проявлениями язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК). Пациентам в течение продолжительного времени проводилась противоязвенная терапия, которая оказалась неэффективной и привела к осложненному течению заболевания у 89,2% больных: кровотечение из язвы развилось в 49% наблюдений, перфорация язвы – в 21,8%, пенетрация язвы – в 18,2%. Клинические проявления у больных ННЭО ПЖ характеризовались неспецифическими признаками – болью в верхнем отделе живота, диспепсическими проявлениями, в связи с чем возникала необходимость дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ПЖ. Кроме того, у пациента с глюкагономой была эритема конечностей и туловища в сочетании с сахарным диабетом, а у больного ВИПомаой развилась рецидивирующая диарея. В связи с сходством клинических проявлений НЭО ПЖ с рядом других заболеваний средний срок установления диагноза у больных инсулиномой составил $2,8 \pm 0,45$ года, редкими формами НЭО – $2,5 \pm 0,12$ года, гастриномой – $9,4 \pm 0,64$ года.

Клиническая картина у больных НЭО ЖКТ характеризовалась карциноидным синдромом только в 9,3% наблюдений. В большинстве ситуаций НЭО ЖКТ были выявлены при обследовании по поводу неспецифических проявлений (боль в животе – у 77,4% больных; анемия, снижение массы тела – у 13,3%). Средний срок выявления НЭО ЖКТ, сопровождавшихся карциноидным синдромом, составил $0,93 \pm 0,25$ года, при неспецифических клинических проявлениях он увеличивался до $2,5 \pm 0,4$ года.

Уровень глюкозы крови у больных инсулиномой вне приступа гипогликемии оставался в пределах нормы в 44,4% наблюдений. Чувствительность гормональных исследований (инсулин, проинсулин, С-пептид) в выявлении органического гиперинсулинизма составила 69%. При проведении пробы с голоданием гипогликемия со снижением уровня глюкозы крови до $1,7 \pm 0,32$ ммоль/л выявлена у 89% больных.

Таблица 1. Локализация НЭО ПЖ

Опухоль	Всего	Число наблюдений, абс. (%)						
		Поджелудочная железа			Внепанкреатическая локализация			
		Головка	Тело	Хвост	Желудок	ДПК	Парапанкреатическая клетчатка	Печень
Инсулинома	68	8	34	26	—	—	—	—
Гастронома	26	10	5	2	2	3	3	1
Редкие НЭО ПЖ	13	3	3	7	—	—	—	—
Итого	107	21 (19,6)	42 (39,3)	35 (32,7)	9 (8,4)			

Таблица 2. Локализация НЭО ЖКТ (n = 78)

Орган / Локализация НЭО	Число наблюдений, абс. (%)
Желудок:	
дно	9 (11,5)
тело	21 (26,9)
антральный отдел	9 (11,5)
множественная локализация	6 (7,7)
Тонкая кишка:	
дивертикул Меккеля	1 (1,3)
Толстая кишка:	
червеобразный отросток	4 (5,1)
слепая кишка	1 (1,3)
восходящий отдел	8 (10,3)
поперечный отдел	1 (1,3)
нисходящий отдел	2 (2,6)
сигмовидная кишка	5 (6,4)
Прямая кишка:	
верхнеампулярный отдел	1 (1,3)
среднеампулярный отдел	3 (3,8)
нижнеампулярный отдел	7 (9,0)

Диагностическая ценность дооперационных методов лабораторной диагностики у больных инсулиномой составила 93%. Желудочная гиперсекреция с повышением базальной (>15 мэкв/ч) и ночной (>100 мэкв/ч) кислотопродукции у пациентов с гастриномой выявлена в 67% наблюдений. Определение повышенного уровня гастрин крови (>500 нг/мл) позволило диагностировать заболевание с чувствительностью 93%. Проведение комплексной лабораторной диагностики у пациентов с гастриномой позволило определить заболевание с 96% чувствительностью. Лабораторная диагностика редких НЭО ПЖ основывалась на повышении специфических пептидов (ВИП >150 пг/мл, глюкагон >500 пг/мл). Единственным лабораторным признаком НЭО было повышение уровня ХГ-А у 5 из 6 обследованных пациентов, а также отсутствие повышения уровня СА 19-9 и РЭА у всех больных. Чувствительность оценки уровня серотонина крови и его метаболита (5-ГИУК) в моче в диагностике НЭО ЖКТ составила 80 и 25% соответственно. Установлено, что более информативным у больных НЭО ЖКТ является определение уровня ХГ-А, повышение которого более чем в 5 раз свидетельствовало о НЭО с чувствительностью 92,8%.

Проведенное изучение возможностей методов топической диагностики у больных НЭО ПЖ позволило установить, что чувствительность трансабдоминального УЗИ не превышала 47%. Чувствительность эндо-УЗИ достигала 91%. Наибольшую чувствительность у больных НЭО ПЖ показало интраоперационное УЗИ – 93%. КТ не обладает достаточной чувствительностью в диагностике НЭО ПЖ, которая составила 50%, в отличие от спиральной КТ (СКТ), характеризующейся большей чувствительностью – 75%. Чувствительность МРТ в диагностике НЭО ПЖ была меньше, чем СКТ, и составила 64%. Применение ПЭТ с ¹⁸F-ДГ позволило локализовать НЭО ПЖ только в 50% наблюдений. Чувствительность ангиографии в сочетании с АСЗК у пациентов с органическим гиперинсулинизмом составила 83,3%. Применение эндоскопических методов у больных НЭО ЖКТ позволило выявить опухоль в 96,2% наблюдений, рентгенологических – только в 42,5%. Таким образом, чувствительность комплексной дооперационной диагностики НЭО ПЖ составила 96%, НЭО ЖКТ – 71,2%.

Локализация НЭО ПЖ представлена в табл. 1. Множественные опухоли диагностированы у 5,8% больных инсулиномой и 15,3% больных гастриномой. Локализация НЭО ЖКТ представлена в табл. 2. Среди 45 пациентов с НЭО желудка опухоли I типа диагностированы у 33 (73,3%) больных, II типа – у 7 (15,6%), III типа – у 5 (11,1%).

Критерии выбора объема оперативного вмешательства у больных НЭО ПЖ и ЖКТ представлены в табл. 3 и 4.

Признаками злокачественного роста НЭО считали определяемый методами инструментальной диагностики инфильтративный рост с инвазией в близлежащие органы и магистральные сосуды, наличие регионарных и отдаленных метастазов.

Хирургическое лечение проведено 123 (99,2%) пациентам с НЭО ПЖ. В связи с IV стадией заболевания одному больному гастриномой ПЖ, у которого выявлено множественное метастатическое поражение печени, проводили консервативную симптоматическую терапию. С учетом представленных критериев в группе больных НЭО ПЖ дистальная резекция ПЖ выполнена

Таблица 3. Критерии выбора объема оперативного вмешательства у больных НЭО ПЖ

Вариант оперативного вмешательства	Локализация опухоли в ПЖ			Связь опухоли с протоком и сосудами ПЖ	Признаки злокачественного роста опухоли
	головка	тело	хвост		
Энуклеация опухоли	+	+	+	–	–
Дистальная резекция ПЖ	–	+	+	+	+
Резекция головки ПЖ	+	–	–	+	–
ПДР	+	–	–	+/-	+

Таблица 4. Критерии выбора объема оперативного вмешательства у больных НЭО желудка и толстой кишки

Вариант оперативного вмешательства	Размер опухоли, см			Число опухолей, абс.		Глубина инвазии опухоли		Признаки злокачественного роста опухоли
	<1,0	1,0–2,0	>2,0	<5	>5	слизистый и подслизистый слой	за пределы подслизистого слоя	
Эндоскопическое удаление опухоли	+	–	–	+	–	+	–	–
Эндоскопическая резекция слизистой с опухолью	–	+	–	+	–	+	–	–
Резекция органа	–	–	+	–	+	–	+	+

37,5% пациентов, энуклеация опухоли – 26,3%, краевая резекция ПЖ – 10,9%, панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – 1,9%, резекция головки ПЖ – 1,1%, удаление опухоли парапанкреатической клетчатки – 2,7%, резекция печени с опухолью – 1,1%, резекция желудка с опухолью – 4,4%, резекция желудка/гастрэктомию – 14,1%.

В группе пациентов с НЭО ЖКТ хирургическое лечение проведено 76 (97,4%) больным. Консервативная симптоматическая терапия проводилась 2 пациентам с генерализованным опухолевым процессом (канцероматоз брюшины). Эндоскопическое удаление НЭО желудка выполнено 10 (22,7%) пациентам, эндоскопическая резекция слизистой с опухолью – 22 (50%), резекция желудка – 12 (27,3%). Пациенту с НЭО тонкой кишки, локализовавшейся в дивертикуле Меккеля, выполнена резекция подвздошной кишки с дивертикулумом. Варианты оперативных вмешательств у больных НЭО толстой и прямой кишки распределились следующим образом. Эндоскопическое удаление опухоли выполнено 7 (22,6%) больным, аппендэктомия – 4 (12,9%), правосторонняя гемиколэктомия – 9 (29,0%), левосторонняя гемиколэктомия – 2 (6,5%), резекция сигмовидной кишки – 5 (16,1%), передняя резекция прямой кишки – 4 (12,9%).

Послеоперационные осложнения развились у 49 (39,8%) из 123 больных НЭО ПЖ. Наиболее частым осложнением был острый панкреатит, диагностированный у 28,5% больных. Другими осложнениями были наружный панкреатический свищ ПЖ (18,7%), внутрибрюшные абсцессы (8,9%), нагноение послеоперационной раны (8,1%), перитонит (4,9%), аррозивное кровоте-

чение (3,3%). Послеоперационная летальность составила 7,3%.

В группе пациентов с НЭО ЖКТ послеоперационные осложнения диагностированы у 6 (7,8%) из 76 больных. Эндоскопическая резекция слизистой с опухолью привела к развитию перфорации стенки желудка у 3 (3,9%) пациентов (ушивание традиционным способом у 2 больных, лапароскопически – у 1), кровотечению – у 1 (1,3%), которое было остановлено эндоскопическим способом. Нагноение послеоперационной раны выявлено у 2 (2,6%) больных. Летальных исходов не было.

Результаты морфологического исследования удаленных НЭО ПЖ позволили установить высокий потенциал злокачественности (G3) у 10,3% больных инсулиномой, при гастриномах – у 27%, редких формах опухолей – в 83,3% наблюдений. НЭО желудка характеризовались высоким потенциалом злокачественности (G3) у 8,9% больных, НЭО толстой кишки – у 34,4%.

Оценка отдаленных результатов лечения проведена у 65,3% больных НЭО ПЖ. Общая пятилетняя выживаемость после радикального хирургического лечения НЭО ПЖ составила $69,3 \pm 4,7\%$: больных инсулиномой – 80%, гастриномой – 75%, редкими формами НЭО – 53%, после паллиативных оперативных вмешательств – $35,0 \pm 5,4\%$. Отдаленные результаты лечения изучены у 75,6% больных НЭО ЖКТ. Общая пятилетняя выживаемость составила $63,0 \pm 5,2\%$: больных НЭО желудка – 91%, НЭО толстой кишки – 65%.

● Обсуждение

Клинические проявления НЭО ПЖ имеют сходство с рядом психоневрологических, гастро-

энтерологических и прочих заболеваний, что согласуется с результатами большинства исследователей [1, 13]. Нефункционирующие НЭО ПЖ и большая часть НЭО ЖКТ являются случайной находкой или выявляются при обследовании по поводу неспецифических клинических проявлений, прежде всего болевого синдрома. В связи с этим основными причинами поздней диагностики НЭО ПЖ и ЖКТ являются недооценка клинических проявлений заболевания и отказ от проведения необходимых лабораторно-инструментальных исследований на догоспитальном этапе обследования пациентов, что подтверждается результатами других авторов [4, 5, 16].

Среди лабораторных методов диагностики оценка специфических эндокринных маркеров у больных НЭО не всегда выявляет их достоверное повышение, что связано с различными периодами секреторной активности опухоли, которая не является постоянной [1, 6]. Повышение уровня специфических маркеров отсутствовало у больных инсулиномой в 30% наблюдений, гастриномой — в 15%, НЭО ЖКТ — в 20%. Проведение функциональных лабораторных исследований (при инсулиноме — проба с голоданием; при гастриноме — проба с кальциевой, секретриновой и белковой нагрузкой) позволяет подтвердить соответствующий лабораторный эндокринный синдром, что согласуется с собственными данными. Наибольшей чувствительностью в диагностике НЭО ПЖ и ЖКТ обладает ХГ-А, который является общим нейроэндокринным маркером [1, 17, 18]. Особую ценность представляет определение ХГ-А у больных НЭО ПЖ, повышение которого при нормальном уровне РЭА и СА 19-9 является признаком, указывающим на ее нейроэндокринную дифференцировку, что подтверждают результаты проведенного исследования.

Основным методом топической диагностики НЭО ПЖ служит СКТ, преимуществом которой является возможность определения плотностных характеристик опухоли в нативную фазу и после внутривенного введения контрастного препарата, а также проведение исследования в режиме ангиографии [6]. Чувствительность МРТ в диагностике НЭО ПЖ уступает СКТ, хотя ряд исследователей приводят сведения о большей чувствительности метода, достигающей 92% при использовании современных контрастных препаратов [19]. Выполнение МРТ у больных НЭО ПЖ, как и ряд исследователей, считаем необходимым, если требуется оценить соотношение опухоли с протоком ПЖ и общим желчным протоком для планирования объема оперативного вмешательства [6, 19]. Значительно большей чувствительностью в диагностике НЭО ПЖ, достигающей 90%, обладает эндо-УЗИ [15]. Некоторые зарубежные и отечественные специалисты считают эндо-УЗИ методом выбора у больных НЭО ПЖ,

когда другие неинвазивные методы исследований неинформативны, а также для определения степени злокачественности НЭО [15, 20, 21]. У больных инсулиномой эффективным методом диагностики остается АСЗК на фоне стимуляции инкреторной функции ПЖ препаратами кальция [6]. Как и другие исследователи, считаем, что выполнение АСЗК необходимо, когда другие методы дооперационной топической диагностики не позволяют определить локализацию инсулиномы либо необходимо дифференцировать форму органического гиперинсулинизма (опухольная, безопухольная). Наибольшей информативностью, по данным проведенного исследования и результатам других авторов, в диагностике НЭО ПЖ обладает интраоперационное УЗИ, чувствительность которого достигает 100%, особенно для выявления множественных НЭО ПЖ, оценки связи опухоли с протоком ПЖ и общим желчным протоком, крупными кровеносными сосудами [19].

В выявлении НЭО ЖКТ ведущее значение принадлежит эндоскопическим методам диагностики. Внедрение современных эндоскопических методов исследования тонкой кишки (капсульная энтероскопия, баллонная энтероскопия) увеличило частоту выявления НЭО до 40–75% [12]. Вместе с тем особенности эндоскопической картины новообразований не позволили предположить ее нейроэндокринный характер ни в одном наблюдении. Дооперационное гистологическое исследование в виде световой микроскопии не обладает достаточной информативностью в выявлении НЭО ЖКТ, что подтверждают результаты представленного исследования. Результаты дооперационной биопсии позволили верифицировать НЭО ЖКТ только в 24,7% наблюдений, а в большинстве их правильный диагноз был определен только по результатам послеоперационного морфологического исследования, в том числе иммуногистохимического. Поэтому если результаты дооперационного гистологического исследования не позволяют определить характер опухоли, необходимо выполнять ИГХ, что позволит верифицировать НЭО, оценить степень ее злокачественности и определить рациональный вариант хирургического лечения.

Существенное значение в диагностике НЭО ПЖ и ЖКТ многие исследователи придают радионуклидным методам [19, 22]. Вместе с тем результаты диагностических возможностей ПЭТ с ^{18}F -ДГ подтверждают недостаточную ее чувствительность у больных НЭО, которая не превышает 50% [22]. Наиболее информативным радиоизотопным исследованием является сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов (Октреоскан), позволяющая диагностировать НЭО и очаги метастатического поражения [19]. Однако чувствительность метода напрямую зависит от вида

НЭО и плотности экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли и составляет 50–90% [19].

Хирургическое лечение является единственным радикальным методом при НЭО ПЖ и ЖКТ. Основными критериями выбора варианта хирургического лечения больных НЭО ПЖ и ЖКТ являются степень злокачественности опухоли и распространенность онкологического процесса [2, 16]. Вместе с тем результаты дооперационного морфологического исследования НЭО ПЖ позволяют определить степень злокачественности опухоли не более чем в 30% наблюдений, а основными критериями, определяющими ее злокачественный потенциал, являются инструментальные признаки инфилтративного роста, регионарного и отдаленного метастазирования. В связи с этим при локализованных НЭО ПЖ, не связанных с протоком ПЖ, крупными сосудами, большинство исследователей считают обоснованным выполнение энуклеации опухоли, в остальных ситуациях — различного объема резекции ПЖ с лимфаденомией [1, 5].

У больных НЭО ЖКТ эндоскопическое удаление опухолей возможно при новообразованиях не более 2,0 см, числом их не более 5, отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования [12, 16]. При планировании оперативного вмешательства в таких ситуациях показано эндо-УЗИ, позволяющее оценить глубину инвазии опухоли и определить возможность ее эндоскопического удаления, что согласуется с результатами проведенного исследования. При рецидиве НЭО после их эндоскопического удаления, а также наличии признаков поражения регионарных лимфатических узлов показана резекция толстой или прямой кишки в соответствии с онкологическими принципами [12].

В структуре послеоперационных осложнений у больных НЭО ПЖ по-прежнему ведущее место занимает острый панкреатит, однако применение в периоперационном периоде синтетических аналогов соматостатина обеспечивает эффективное подавление секреторной функции ПЖ и снижение частоты этого осложнения [16]. Характер послеоперационных осложнений у больных НЭО ЖКТ не отличается от развивающихся после хирургического лечения других опухолей этой локализации. Проведенный анализ причин перфораций желудка после эндоскопической резекции слизистой при НЭО установил, что наряду с размером и глубиной инвазии НЭО нужно учитывать их число [12].

Перспективным направлением у больных НЭО является применение миниинвазивных методов оперативного лечения (лапароскопических и роботизированных), уменьшающих травматичность вмешательств, минимизирующих число послеоперационных осложнений и ускоряющих реабилитацию пациентов [10, 11].

Отдаленные результаты хирургического лечения НЭО ПЖ и ЖКТ, полученные в представленном исследовании и приводимые ведущими медицинскими центрами, свидетельствуют о более благоприятном прогнозе для больных по сравнению с другими злокачественными опухолями этих локализаций [1, 5]. Этот факт в очередной раз подтверждает необходимость ранней диагностики и активной хирургической тактики у больных НЭО ПЖ и ЖКТ, позволяющей устранить клиничко-лабораторные проявления эндокринных нарушений, улучшить качество жизни и повысить пятилетнюю выживаемость пациентов.

● Заключение

Анализ современной литературы, проведенное изучение возможностей диагностики и результатов оперативных вмешательств у больных НЭО ПЖ и ЖКТ позволили выделить ведущие лабораторные и инструментальные методы, модифицировать лечебно-диагностический алгоритм при этой патологии.

При наличии клинических данных, свидетельствующих о НЭО, следует предпринимать наиболее информативные лабораторные (специфические эндокринные маркеры, ХГ-А) и инструментальные исследования, которые позволяют локализовать опухоль в ПЖ (СКТ, эндо-УЗИ, интраоперационное УЗИ) и различных отделах ЖКТ (эндоскопические методы исследований), оценить распространенность онкологического процесса.

Выбор тактики хирургического лечения конкретного пациента определяется степенью злокачественности опухоли и распространенностью онкологического процесса. При локализованных НЭО ПЖ, не имеющих связи с протоком ПЖ и магистральными сосудами, следует выполнять энуклеацию опухоли, в остальных ситуациях — различного объема резекцию ПЖ. У больных НЭО ЖКТ низкой и промежуточной степени злокачественности без признаков регионарного и отдаленного распространения целесообразно эндоскопическое удаление опухоли. При рецидиве опухоли после ее эндоскопического удаления, а также при опухолях высокой степени злокачественности с признаками регионарного и отдаленного распространения необходимо выполнять резекционные вмешательства по онкологическим принципам. Хирургическое лечение, проведенное с учетом представленных критериев, позволяет устранить проявления нейроэндокринного синдрома, увеличить пятилетнюю выживаемость и улучшить качество жизни пациентов.

● Список литературы / References

1. Chen C., Yi X., He Y. Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-Nets): A review. *J. Gastroint. Dig. Syst.* 2013; 3 (5): 2161–2169. doi: 10.4172/2161-069X.1000154.

2. Lairmore T.C., Quinn C.E., Martinez M.J. Neuroendocrine tumors of the pancreas: molecular pathogenesis and current surgical management. *Transl. Gastrointest. Cancer*. 2014; 3 (1): 29–43. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2013.04.03.
3. O'Toole D., Grossman A., Gross D., Fave G.D., Barkmanovae J., O'Connor J., Papeg U.-F., Plöckinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009; 90 (2): 194–202. doi: 10.1159/000225948.
4. Rindi G., Bordi C., La Rosa S., Solcia E., Fave G.D. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report. *Dig. Liver Dis*. 2011; 43 (Suppl. 4): S356–360. doi: 10.1016/S1590-8658(11)60591-4.
5. Niederle M.B., Niederle B. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation. *Oncologist*. 2011; 16 (5): 602–613. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0002.
6. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L., de Herder W.W., Kaltsas G., Komminoth P., Scoazec J.-Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95 (2): 98–119. doi: 10.1159/000335591.
7. Tonelli F., Giudici F., Giusti F., Brandi M.L. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancers*. 2012; 4 (2): 504–522. doi: 10.3390/cancers4020504.
8. Гуревич Л.Е. Морфологическая диагностика нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта. Практические рекомендации. М., 2009. 30 с.
Gurevich L.E. *Morfologicheskaja diagnostika nejroendokrinnih novoobrazovanij zheludочно-kishechnogo trakta. Prakticheskie rekomendacii* [Morphological diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Practical recommendations]. Moscow, 2009. 30 p. (In Russian)
9. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki67). Вестник РАМН. 2013; 5: 28–37.
Delektorskaya V.V., Kushlinskiy N.E. Neuroendocrine tumors of the digestive system: morphological spectrum and cell proliferation (Ki67 index). *Vestnik RAMN*. 2013; 5: 28–37. (In Russian)
10. Miron A., Calu V., Giulea C., Fica S., Barbu C., Ștefan C. Laparoscopically treated pancreatic insulinoma. Case report. *J. Med. Life*. 2010; 3 (2): 186–190.
11. Fernández-Cruz L., Molina V., Vallejos R., Jiménez Chavarria E., López-Boado M.-A., Ferrer J. Outcome after laparoscopic enucleation for non-functional neuroendocrine pancreatic tumours. *HPB*. 2012; 14 (3): 171–176. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00422.
12. Caplin M., Sundin A., Nillson O., Baum R.P., Klose K.J., Kelestimir F., Plöckinger U., Papotti M., Salazar R., Pascher A. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012; 95 (2): 88–97. doi: 10.1159/000335594.
13. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Кондрашин С.А. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей и синдрома Золлингера–Эллисона. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2007; 3: 17–26.
Chernousov A.F., Egorov A.V., Kondrashin S.A. Diagnosis and treatment of gastrin-producing tumors and Zollinger–Ellison syndrome. *Vestnik khirurgicheskoy gastrojenterologii*. 2007; 3: 17–26. (In Russian)
14. Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V., Chetty R., Deshpande V., Gonen M., Jensen R.T., Kidd M., Lloyd R.V., Moran C., Moss S.F., Oberg K., O'Toole D., Rindi G., Robert M.E., Suster S., Tang L.H., Tzen C.Y., Washington M.K., Wiedenmann B., Yao J. 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 (3): 300–313. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447.
15. Puli S.R., Kalva N., Bechtold M.L., Pamulaparthi S.R., Cashman M.D., Estes N.C., Pearl R.H., Volmar F.-H., Dillon S., Shekleton M.F., Forcione D. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19 (23): 3678–3684. doi: 10.3748/wjg.v19.i23.3678.
16. Klöppel G., Couvelard A., Perren A., Komminoth P., McNicol A.-M., Nilsson O., Scarpa A., Scoazec J.-Y., Wiedenmann B., Papotti M., Rindi G., Plöckinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology*. 2009; 90 (2): 162–166. doi: 10.1159/000182196.
17. Landerholm K., Falker S., Jarhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World J. Surg*. 2010; 34 (7): 1500–1505. doi: 10.1007/s00268-010-0519-z.
18. Nölting S., Kuttner A., Lauseker M., Vogeser M., Haug A., Herrmann K.A., Hoffmann J.N., Spitzweg C., Göke B., Auerhammer C.J. Chromogranin as a serum marker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A single center experience and literature review. *Cancers*. 2012; 4 (1): 141–155. doi: 10.3390/cancers4010141.
19. Tan E.H., Tan C.H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J. Clin. Oncol*. 2011; 2 (1): 28–43. doi: 10.5306/wjco.v2.i1.28.
20. Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные возможности диагностики и обоснование вариантов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014; 46 (2), Приложение: 316–317.
Maystrenko N.A., Romashchenko P.N., Lysanyuk M.V. Modern diagnostic and study options for surgical treatment of patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Vestnik Rossijskoj Voенно-medicinskoj akademii*. 2014; 46 (2), Prilozhenie: 316–317. (In Russian)
21. Haghghi S., Molaei M., Foroughi F., Foroutan M., Dabiri R., Habibi E., Alizadeh M. Role of endoscopic ultrasound in evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors – report of 22 cases from a tertiary center in Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2012; 13 (9): 4537–4540.
22. Schraml C., Schwenzer N.F., Sperling O., Aschoff P., Lichy M.P., Muller M., Brendle C., Werner M.K., Claussen C.D., Pfannenber C. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [68Ga] DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging*. 2013; 13: 63–72. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0007.