

Нейроэндокринные опухоли

DOI: 10.16931/1995-5464.2016121-27

Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А.,
Парнова В.А., Васильев И.А., Лежинский Д.В.

Университетская клиническая больница №1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, Российской Федерации

Цель. Отразить основные подходы и тенденции инструментального поиска гормонально-активных образований.

Материал и методы. С 1990 по 2015 г. обследовано и оперировано 255 пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, преимущественно инсулиномами. Для оценки изменений алгоритма диагностики анализировали чувствительность УЗИ, МСКТ, эндо-УЗИ, артериально-стимулированного забора крови и алгоритм топической диагностики за три временных интервала.

Результаты. Множественное поражение поджелудочной железы выявлено у 30% пациентов. За анализируемые 25 лет появился новый метод исследования поджелудочной железы – эндо-УЗИ, произошло сужение показаний к артериально-стимулированному забору крови, который и по сей день не утратил своей актуальности в наиболее сложных диагностических ситуациях.

Заключение. Максимально точная топическая диагностика на дооперационном этапе позволяет предложить пациентам оптимальный, органосберегающий вариант операции, уменьшить операционную травму железы и число послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринная опухоль, диагностика, эндоскопическое УЗИ, артериально-стимулированный забор крови.

Evolution of Topical Diagnostic Algorithm for Pancreatic Hormone-Producing Neuroendocrine Tumors

Egorov A.V., Musaev G.Kh., Fominykh E.V., Kondrashin S.A.,
Parnova V.A., Vasiliev I.A., Lezhinsky D.V.

University's Clinical Hospital №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
6, str. B. Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russian Federation

Aim. To reflect the main approaches and trends in neuroendocrine tumors imaging.

Materials and Methods. 255 patients with hormonally active pancreatic neuroendocrine tumors were examined and operated for the period 1990–2015. There were insulinomas predominantly. Sensitivity of ultrasonography, CT, endoscopic ultrasound, arterial-stimulated blood sampling, IOUS was analyzed to reveal changes in diagnostic algorithm for this period.

Results. Multiple pancreatic lesions occurred in 30%. Over the 25 years endosonography as new “gold” standard for pancreatic visualization was introduced. Indications for arterial-stimulated blood sampling were narrowed. However, this method is still actual and effective in the most difficult diagnostic situations.

Conclusion. Accurate preoperative topical diagnosis allows to offer optimal, organ-sparing procedure and reduce intraoperative trauma of the pancreas and number of postoperative complications.

Key words: pancreas, neuroendocrine tumors, diagnostics, endosonography, arterial-stimulated blood sampling.

● Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) выявляют редко, в 1 наблюдении на 100 тыс. населения [1, 2]. Однако работы зарубежных авторов свидетельствуют об увеличении частоты заболевания за последние два десятилетия, что во многом обусловлено

совершенствованием методов диагностики. По данным ряда исследователей, частота НЭО ПЖ в сериях аутопсий составляет 2–10% [3, 4]. За последние 20 лет значительно возрос интерес врачей многих специальностей, а также пациентов к этой проблеме, что выразилось в создании врачебных сообществ, занимающихся диагно-

стикой и лечением больных с нейроэндокринными заболеваниями различной локализации.

НЭО могут быть как нефункционирующими, то есть не проявляющимися специфическими клиническими симптомами, так и функционирующими, частота которых составляет 35–40% [5, 6]. Наиболее трудны диагностика и лечение функционирующих НЭО, что связано с многообразием их клинических проявлений. При гормонально-активных опухолях диагноз складывается из двух компонентов: синдромального и топического. Первым, как правило, занимаются врачи различных специальностей: эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, дерматологи, неврологи. Топический диагноз определяют хирурги. Более 80% НЭО ПЖ менее 2 см, а 30% – менее 1 см, что значительно затрудняет поиск опухоли [7]. Именно поэтому в этой статье будут отражены основные подходы и тенденции инструментального поиска гормонально-активных образований.

● Материал и методы

Трансабдоминальное УЗИ является наиболее простым и часто выполняемым методом диагностики заболеваний брюшной полости, чувствительность которого при НЭО ПЖ, по данным различных авторов, составляет от 17 до 79%, что связано как с опытом врача ультразвуковой диагностики, так и с разрешающей способностью используемой аппаратуры [8–10].

В настоящее время “золотым стандартом” при гормонально-активных опухолях ПЖ является

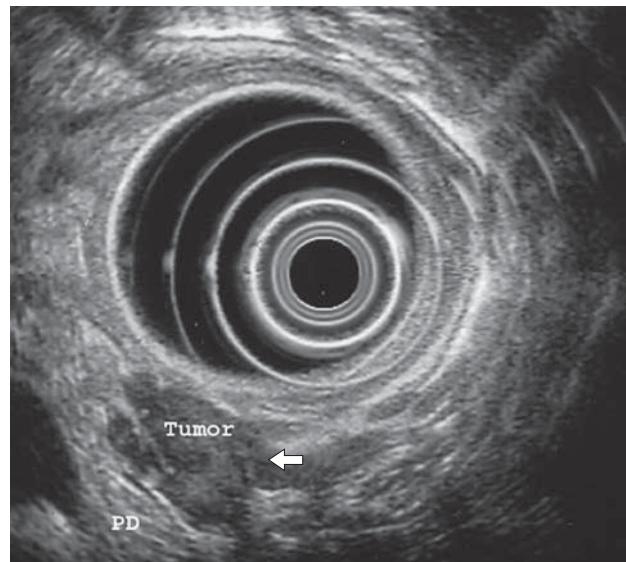


Рис. 1. Ультразвуковая эндосканограмма. Инсулинома поджелудочной железы (стрелка).

эндо-УЗИ, позволяющее осмотреть ПЖ через желудок и двенадцатиперстную кишку. Метод обладает чувствительностью в среднем 90% [8–10]. Важной особенностью эндо-УЗИ является возможность выявлять небольшие образования головки и тела ПЖ и в меньшей степени – новообразования хвоста и особенно ворот селезенки [7]. Тщательное УЗИ позволяет выявлять синтопию опухоли и протока ПЖ (ППЖ), а также с сосудами органа, что может влиять на хирургическую тактику. При УЗИ НЭО представлены гипоэхогенным гомогенным образованием с четкими

Егоров Алексей Викторович – доктор мед. наук, профессор, заведующий онкологическим хирургическим отделением УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. **Мусаев Газияв Хадисович** – доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. **Фоминых Екатерина Викторовна** – канд. мед. наук, заведующая отделением лучевой диагностики УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. **Кондрашин Сергей Алексеевич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий межклиническим ангиографическим кабинетом УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. **Парнова Виктория Александровна** – канд. мед. наук, врач онкологического хирургического отделения УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. **Васильев Иван Алексеевич** – канд. мед. наук, врач онкологического хирургического отделения УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. **Лежинский Дмитрий Валерьевич** – клинический ординатор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Для корреспонденции: Васильев Иван Алексеевич – 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, Российской Федерации. Тел.: 8-916-738-08-80. E-mail: Vvc@list.ru

Egorov Alexey Victorovich – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Oncologic Surgical Department, University's Clinical Hospital №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Musayev Gaziayv Khadisovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Chair of Faculty Surgery №1, Medical Faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Fominykh Ekaterina Viktorovna** – Cand. of Med. Sci., Head of the Department of Radiological Diagnosis, University's Clinical Hospital №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Kondrashin Sergey Alekseevich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Angiographic Cabinet, University's Clinical Hospital №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Parnova Victoriya Alexandrovna** – Cand. of Med. Sci., Doctor of the Oncologic Surgical Department, University's Clinical Hospital №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Vasiliev Ivan Alekseevich** – Cand. of Med. Sci., Doctor of the Oncologic Surgical Department, University's Clinical Hospital №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Lezhinsky Dmitriy Valерьевич** – Clinical Intern, Chair of Faculty Surgery №1, Medical Faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

For correspondence: Vasiliev Ivan Alekseevich – 6, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 1119435, Russian Federation. Phone: +7-916-738-08-80. E-mail: Vvc@list.ru

ровными контурами (рис. 1). Метод используют для оценки регионарных лимфатических узлов, при необходимости он позволяет выполнить прецизионную биопсию.

В настоящее время одним из наиболее информативных методов топической диагностики НЭО ПЖ является мультиспиральная КТ, позволяющая выявить опухоль у 73% пациентов. Специфичность метода достигает 96% [8, 10]. Инсулиномы и другие гормонально-активные опухоли, как правило, небольшого размера, гиперваскулярны и отчетливо контрастируются в артериальную фазу исследования на фоне паренхимы железы, что является характерным признаком и позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими новообразованиями (рис. 2).

МРТ сопоставима с КТ по чувствительности, которая достигает 93%, а специфичность – 88% [11, 12]. НЭО выявляются как зоны пониженного сигнала на Т1-взвешенных изображениях и повышенного – на Т2. Достаточно информативным является Т2-взвешенное изображение в сочетании с режимом подавления сигнала от жировой ткани. В ранних исследованиях сообщалось о более низкой чувствительности МРТ по сравнению с КТ в диагностике как первичной опухоли, так и метастазов, однако за последнее десятилетие информативность МРТ увеличилась и превосходит КТ, особенно при выявлении метастазов в печени (рис. 3, 4) [13, 14].

Наиболее информативным из инвазивных методов диагностики является суперселективная ангиография с артериально-стимулированным забором крови (АСЗК) из печеночных вен с последующим определением уровня гормона [15]. Метод сочетает суперселективную ангиографию ПЖ, которая позволяет выявить зону новообразованных сосудов опухоли, и исследование функциональной активности различных отделов ПЖ после их неспецифической внутриартериальной стимуляции кальцием (рис. 5). На основании анализа повышения исследуемых гормонов в той или иной области можно выявить гормонально-активное образование ПЖ, дифференцировать функционирующие и нефункционирующие опухоли при множественном поражении, а при безопухолевой форме органического гиперинсулинизма – выявлять зону гиперпродукции инсулина (незидиобластоз) [16].

В последние годы в России стала доступна сцинтиграфия рецепторов соматостатина, принцип действия которой основан на связывании молекулы октреотида, меченной ^{111}In , с рецепторами соматостатина 2 и 5 типа. Чувствительность метода в выявлении очага поражения варьирует от 80 до 90%, а сочетание его с КТ позволяет точно определить и органную принадлежность НЭО. Еще одним неоспоримым преимуществом сцинтиграфии рецепторов соматостатина явля-

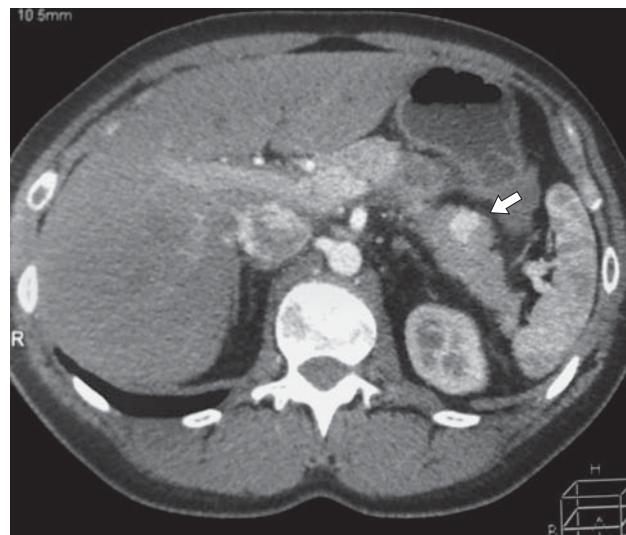


Рис. 2. Компьютерная томограмма. НЭО тела ПЖ (стрелка).

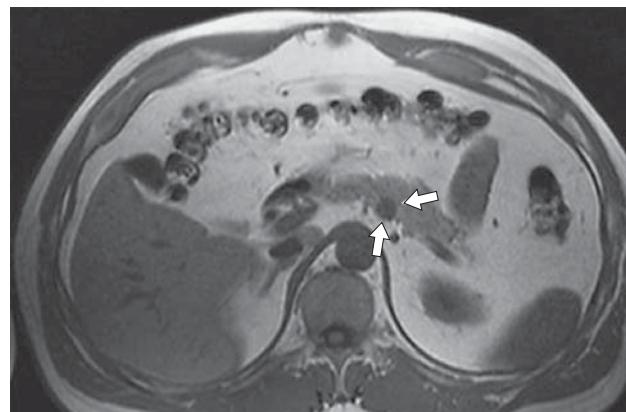


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма. НЭО тела ПЖ (стрелки), Т1-взвешенное изображение.

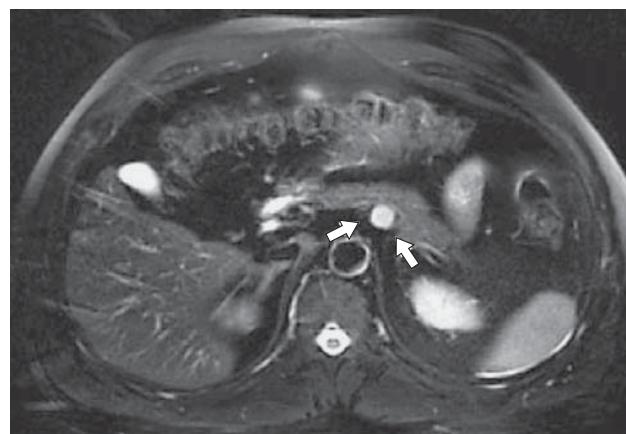
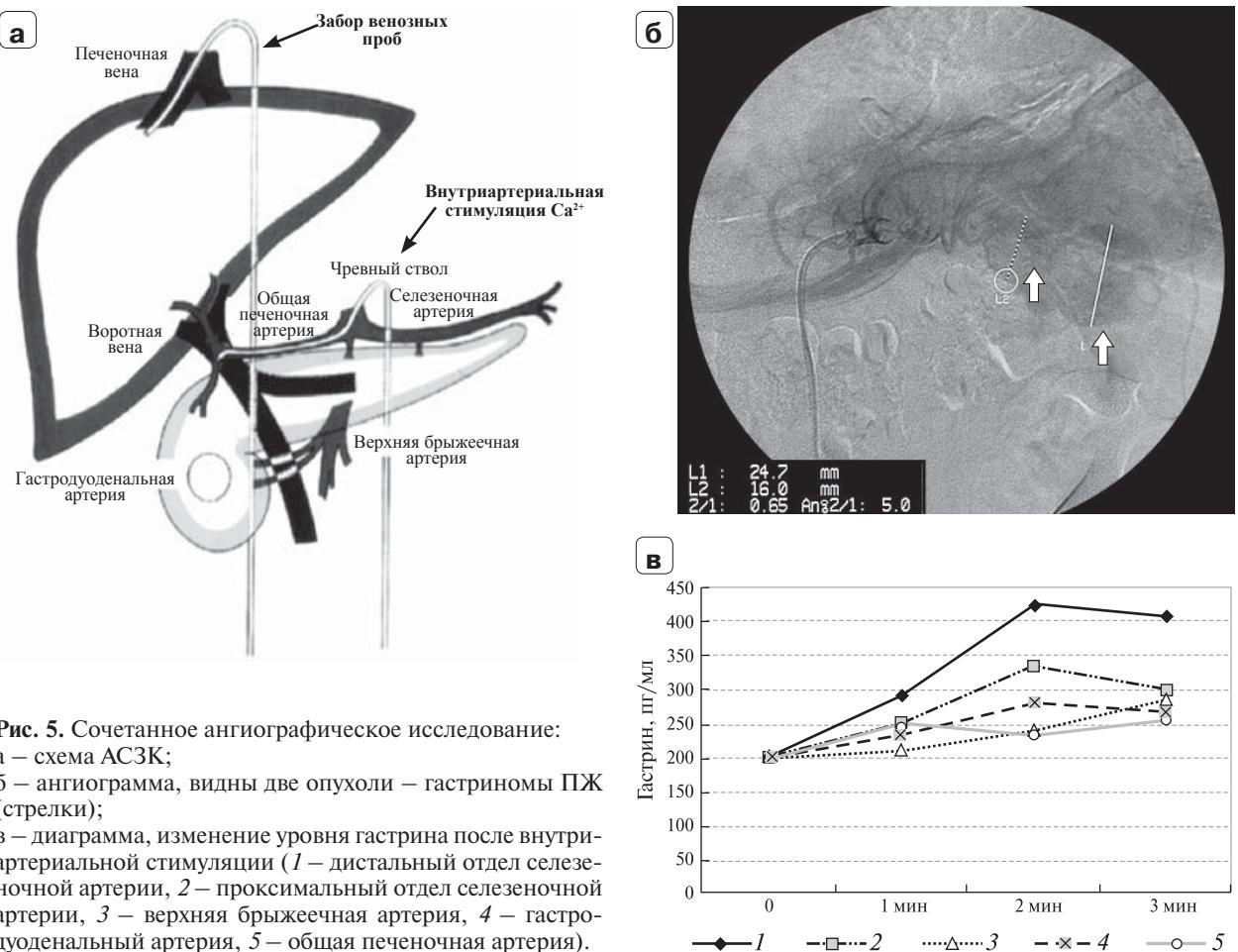


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма. НЭО тела ПЖ (стрелки), Т2-взвешенное изображение.

ется сканирование всего тела, что позволяет выявить как первичную опухоль, так и ее метастазы. Следует отметить, что чувствительность сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов при инсулиномах меньше, чем при других НЭО, и составляет в среднем 50% [17]. Сцинтиграфию рецепто-



ров соматостатина выполнили 14 пациентам с гормонально-активными НЭО для определения распространенности заболевания. Ввиду малого числа наблюдений детально анализировать метод считаем нецелесообразным.

Из современных методов диагностики НЭО наиболее перспективным является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с применением ^{68}Ga , соединенного с молекулой октреотида. Чувствительность метода позволяет достичь лучших результатов в сравнении со сцинтиграфией рецепторов соматостатина за более короткий промежуток времени [18]. Исследование продолжается несколько часов в отличие от 24- или 48-часового протокола при сцинтиграфии, однако радиофармпрепарат, необходимый для проведения ПЭТ, распространен нешироко, а в России просто недоступен.

Окончательный поиск НЭО ПЖ продолжается интраоперационно и должен включать пальпаторное исследование после адекватной мобилизации ПЖ и интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ), которое выполняют при непосредственном контакте с поверхностью железы. Это позволяет выявить маленькие непальпируемые, располагающиеся в толще ткани образования, а также определить их синтопию с окружающими анато-

мическими структурами. Чувствительность метода варьирует от 86 до 92% [8, 19, 20]. Специфичным методом интраоперационного выявления гастрина является дуоденотомия либо эндоскопическая трансиллюминация; метод необходим для поиска небольших гастрином, располагающихся в двенадцатиперстной кишке [16, 21, 22].

С 1990 по 2015 г. обследовано и оперировано 255 пациентов с гормонально-активными НЭО ПЖ. У 205 больных диагностирована инсулинома, у 46 – гастринома, у 2 – глюкагонома и у 2 – ВИПома. У 10% больных определено множественное опухолевое поражение ПЖ. Подходы к топической диагностике образований в целом были сходны независимо от их гормональной активности. С 1996 г. среди пациентов с НЭО ПЖ стали проводить скрининг наследственного синдрома МЭН 1 типа, включавший обследование других органов-мишеней – гипофиза и паращитовидных желез. В рамках этого синдрома множественное поражение ПЖ составило 30%.

За указанный период времени произошли изменения в подходах к топической диагностике образований ПЖ, обусловленные совершенствованием существующих методов и появлением новых. Для оценки изменений алгоритма топической диагностики анализировали три времен-

Чувствительность методов топической диагностики НЭО ПЖ

Метод диагностики	Чувствительность, %		
	1990–1999 гг.	2000–2008 гг.	2009–2015 гг.
УЗИ	41	58	70
КТ	18	53	71
МРТ	—	63	—
Эндо-УЗИ	—	74	82
АСЗК	89	89	67
ИОУЗИ	96	97	95

ных интервала. Первый – до 2000 г., поскольку до этого времени эндо-УЗИ было недоступно, а наиболее информативным методом являлось ангиографическое исследование, сочетанное с забором крови после внутриартериальной стимуляции (метод применяем в клинической практике с 1994 г.). До 1999 г. КТ проводили без внутривенного контрастного усиления на аппарате спиральной компьютерной томографии четвертого поколения. В дальнейшем он был заменен на мультиспиральный томограф. Второй период продолжался с 2000 до 2008 г. В арсенал методов диагностики добавили эндо-УЗИ и мультиспиральную КТ, позволившую эффективнее проводить полноценное трехфазное исследование. Третий период продолжается с 2009 г. Он выделен в связи с тем, что обследование пациентов с НЭО ПЖ стало проводиться более стандартизированно. Предпочтение отдаем неинвазивным методам дооперационного обследования, а сочетанное ангиографическое исследование (селективная целиако- и верхняя мезентерикография + АСЗК) стали применять по строгим показаниям.

Результаты и обсуждение

На дооперационном этапе локализовать все опухоли ПЖ не представлялось возможным у 12 из 255 пациентов, из которых у двух они не были определены и при интраоперационной ревизии, что потребовало повторной операции после дообследования. В 4 наблюдениях у больных с множественными опухолями ПЖ, несмотря на тщательную интраоперационную ревизию с применением ИОУЗИ, несколько образований от 3 до 5 мм были найдены только при морфологическом исследовании макропрепарата. Однако на результаты хирургического лечения это не повлияло, поскольку эти опухоли находились в удаленной части железы. Таким образом, чувствительность комплексной дооперационной топической диагностики составила 95,3%, интраоперационно солитарные опухоли не были обнаружены в 0,8% наблюдений. В таблице приведена чувствительность различных методов диагностики в зависимости от временного периода.

Выделенные три периода принципиально отличались сменой приоритетов использования различных методов топической диагностики. АСЗК

в сочетании с ангиографией активно применяли в 90-е годы, когда чувствительность КТ и МРТ была сопоставима с трансабдоминальным УЗИ, а эндо-УЗИ не было в клинической практике. Чувствительность АСЗК составляет 89% [15], при этом применение метода позволяет выбрать оптимальный вариант органосберегающего вмешательства при множественных НЭО ПЖ. Также АСЗК определяет функциональную активность области ПЖ, где располагается образование или зона гиперплазии β -клеток, приводящей к гиперинсулинизму. В этот период чувствительность других методов дооперационной диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) была несравненно меньше, что сформировало мнение ряда авторов, предпочитавших после установки синдромального диагноза органического гиперинсулинизма проводить поиск опухоли на операционном столе [23]. Являемся активными сторонниками точной диагностики на дооперационном этапе, поскольку такой подход позволяет уменьшить операционную травму и сократить время операции, что напрямую влияет на частоту послеоперационных осложнений. В этот период, несмотря на отсутствие современных методов лучевой диагностики, на дооперационном этапе удалось локализовать 94% солитарных новообразований. В два последующих анализируемых периода этот показатель достиг 96 и 100%. Наибольшие трудности, несмотря на использование АСЗК, остались в выявлении множественных новообразований ПЖ. В преодолении этих трудностей наиболее эффективным была интраоперационная ревизия с ИОУЗИ.

Безусловно, следующим шагом, повлиявшим на подходы к дооперационному обследованию, стало эндо-УЗИ. Чувствительность этого метода при анализе результатов исследований за 2000–2008 гг. составила 74%, а при солитарных НЭО ПЖ – 98%. В дальнейшем эндо-УЗИ стало “золотым стандартом” исследования ПЖ. Появление мультиспиральных компьютерных томографов и понимание необходимости обязательного изучения всех трех фаз контрастного усиления привели к росту чувствительности КТ. Сравнение МРТ и КТ выявило сопоставимую информативность методов. Выбор в пользу того или иного метода следует основывать на оснащении лечеб-

ного учреждения и опыте специалистов лучевой диагностики [8, 11, 12, 15]. Согласно анализу собственного опыта, чувствительность КТ и МРТ в начале 2000-х гг. была сопоставима, однако дальнейшее совершенствование компьютерных томографов и повышение квалификации специалистов заставили отдать предпочтение именно КТ в диагностике НЭО ПЖ, что нисколько не свидетельствует о ее истинных преимуществах перед МРТ в диагностике НЭО.

С 1994 г. выполнено более 150 процедур АСЗК, что является крупнейшим опытом в одном центре. Это позволяет аргументированно определять показания к применению метода. Накопленный опыт эндо-УЗИ и повышение чувствительности КТ в среднем до 71% (для единичных опухолей этот показатель составил 80%) привели к пересмотру показаний к ангиографическому исследованию. Если ранее это был ведущий метод, то с 2009 г. АСЗК стали применять только при множественных опухолях ПЖ для выявления гормонально-активных НЭО, при МЭН 1 типа либо при неопределенности топического диагноза по данным проведенного обследования. За 2000–2008 гг. выполнено 59 ангиографических исследований с АСЗК. Число исследований, выполненных после 2009 г., исходя из указанных показаний, сократилось до 18, в 12 из которых удалось выявить гормонально-активную НЭО и дифференцировать ее с нефункционирующими. Получение небольшой доли положительных результатов связано с тем, что АСЗК стали применять только в наиболее сложных диагностических ситуациях, в которых с помощью других методов определить опухоль не представлялось возможным, либо при множественных неоплазиях ПЖ.

Несмотря на совершенствование диагностической базы, при интраоперационной ревизии УЗИ не потеряло своей актуальности, а внедрение миниинвазивных методов привело к накоплению опыта применения лапароскопического датчика [24]. Чувствительность лапароскопического и традиционного ИОУЗИ сопоставима. На этапе освоения метода в 2 наблюдениях из 21 не удалось выявить опухоль лапароскопическим ИОУЗИ. Необходимо отметить, что ИОУЗИ позволяло не только локализовать новообразования в ПЖ или исключить их при безопухолевой форме заболевания, но и определить синтотип опухоли с ППЖ, желчными протоками и магистральными сосудами. В 22% наблюдений это повлияло на характер и объем оперативных вмешательств, а у 45% больных НЭО, располагавшихся в толще ткани головки ПЖ, позволило определить безопасный доступ для последующей энуклеации.

● Заключение

За анализируемые 25 лет появился новый “золотой стандарт” исследования ПЖ для выявления НЭО – эндо-УЗИ. Кроме того, произошло сужение показаний к АСЗК, который и по сей день не утратил актуальности в наиболее сложных диагностических ситуациях. Благодаря совершенствованию КТ и МРТ чувствительность этих методов продолжает расти. Еще раз отметим, что крайне важным является точное выявление всех образований ПЖ и понимание их синтотипии с сосудами, общим желчным протоком и ППЖ на дооперационном этапе. Окончательный вывод о локализации всех новообразований делают после интраоперационной ревизии, в которой по-прежнему обязательным является ИОУЗИ. Такой подход позволяет предложить пациентам оптимальный, нередко максимально органосберегающий вариант операции и уменьшить интраоперационную травму железы, а значит – уменьшить частоту послеоперационных осложнений.

● Список литературы / References

1. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135 (5): 1469–1492. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
2. Ehehalt F., Saeger H.D., Schmidt C.M., Grutzmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *The oncologist*. 2009; 14 (5): 456–467. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0259.
3. Kimura W., Kuroda A., Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36 (7): 933–942.
4. Oberg K., Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19 (5): 753–781.
5. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (18): 3063–3072. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
6. Zerbini A., Falconi M., Rindi G., Delle Fave G., Tomassetti P., Pasquali C., Capitanio V., Boninsegna L., Di Carlo V.; AISPNetwork Study Group. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (6): 1421–1429. doi: 10.1038/ajg.2009.747.
7. Rockall A.G., Reznek R.H. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21 (1): 43–68.
8. Sundin A., Vullierme M.P., Kaltsas G., Plockinger U. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009; 90 (2): 167–183. doi: 10.1159/000184855.
9. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham D.B., Norton J.A. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008; 113 (7 suppl): 1807–1843. doi: 10.1002/cncr.23648.
10. Майстренко Н.А. Органический гиперинсулинизм. СПб.: Элби, 2004. 128 с.

- Maistrenko N.A. *Organicheskiy giperinsulinism* [Organic hyperinsulinism]. St.-Petersburg: Elbi, 2004. 128 p. (In Russian)
11. Thoeni R.F., Mueller-Lisse U.G., Chan R., Do N.K., Shyn P.B. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000; 214 (2): 483–490. PMID: 10671597.
 12. Semelka R.C., Custodio C.M., Cem Balci N., Woosley J.T. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2000; 11 (2): 141–148. PMID: 10713946.
 13. Dromain C., de Baere T., Baudin E., Galline J., Ducreux M., Boige V., Duvillard P., Laplanche A., Caillet H., Lasser P., Schlumberger M., Sigal R. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR*. 2003; 180 (1): 121–128. PMID: 12490490.
 14. Debray M.P., Geoffroy O., Laissy J.P., Lebtahi R., Silbermann-Hoffman O., Henry-Feugeas M.C., Cadiot G., Mignon M., Schouman-Claeys E. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumors of the pancreas. *Br. J. Radiol.* 2001; 74 (887): 1065–1070. PMID: 11709476.
 15. Кондрашин С.А. Лучевая диагностика органического гиперинсулинизма на дооперационном этапе. М.: Издательский дом “Русский врач”, 2006. 98 с.
 - Kondrashin S.A. *Luchevaya diagnostika organicheskogo giperinsulunizma na dooperacionnom etape* [Radiological diagnosis of organic hyperinsulinism in the preoperative stage]. Moscow: Publishing House “Russian doctor”, 2006. 98 p. (In Russian)
 16. Fendrich V., Bartsch D.K., Langer P., Zielke A., Rothmund M. Zollinger-Ellison-Syndrom. Das gewandelte Verständnis der Chirurgie. *Chirurg*. 2005; 76 (3): 217–226. PMID: 15688179.
 17. Sundin A., Garske U., Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21 (1): 69–85.
 18. Pasquali C., Rubello D., Sperti C., Gasparoni P., Liessi G., Chierichetti F., Ferlini G., Pedrazzoli S. Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodesoxiglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? *World J. Surg.* 1998; 22 (6): 588–592. PMID: 9597933.
 19. Gorman B., Charboneau J.W., James E.M., Reading C.C., Galiber A.K., Grant C.S., van Heerden J.A., Telander R.L., Service F.J. Benign pancreatic insulinoma: preoperative and intraoperative sonographic localization. *AJR*. 1986; 147 (5): 929–934. PMID: 3020955.
 20. Grover A.C., Skarulis M., Alexander H.R., Pingpank J.F., Javor E.D., Chang R., Shawker T., Gorden P., Cochran C., Libutti S.K. A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery*. 2005; 138 (6): 1003–1008; discussion 1008. PMID: 16360384.
 21. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for PNET. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (36): 4519–4525. PMID: 20857521.
 22. Jeffrey A.N., Robert T.J. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann. Surg.* 2004; 240 (5): 757–773.
 23. Abboud B., Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: Localisation and surgical strategy. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (5): 657–665.
 24. Shin J.J., Gorden P., Libutti S.K. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol.* 2010; 6 (2): 229–237.

Статья поступила в редакцию журнала 11.06.2015.

Received 11 June 2015.