

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ

Егоров А.В., Кондрашин С.А., Васильев И.А.,
Ивашов И.В., Левкин В.В., Парнова В.А.

Цель. Представить клиническое наблюдение пациента с нейроэндокринной опухолью головки поджелудочной железы, который дважды был оперирован, причем первая операция не привела к ликвидации гипогликемии.

Материалы и методы. Особенности данного наблюдения являются трудности до- и интраоперационной топической диагностики инсулиномы малых размеров. Применялись такие методы, как мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением, сочетанная ангиография, эндосонография.

Выводы. Авторы приходят к выводу, что топическая диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы должна быть комплексной. Диагностический алгоритм инсулином должен включать как минимум 2 метода инструментальной диагностики и одним из основных методов комплексной топической диагностики должна быть эндосонография.

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
г. Москва, Россия.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ), инсулинома, методы диагностики, лечение.

Контактный автор: Ивашов И.В., e-mail: I.Ivashov@yandex.ru

Для цитирования: Егоров А.В., Кондрашин С.А., Васильев И.А., Ивашов И.В., Левкин В.В., Парнова В.А. Особенности диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при мультифокальном поражении. REJR 2018; 8(4):293-300. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-293-300.

Статья получена: 14.09.18

Статья принята: 10.10.18

DIAGNOSTIC FEATURES OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS IN MULTIPLE LESIONS

Egorov A.V., Kondrashin S.A., Vasiliev I.A., Ivashov I.V., Levkin V.V., Parnova V.A.

This article presents the clinical case of patient with neuroendocrine tumor of pancreatic head, that was operated twice, but first operation did not lead to recovery. Features of this clinical case are difficulties in pre- and intraoperative topical diagnosis of small size insulinoma. The authors came to the conclusion that topical diagnostics should be complex.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Moscow, Russia.

Keywords: pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs), insulinoma, radiology and ultrasound diagnostics, treatment.

Corresponding author: Ivashov I.V., e-mail: I.Ivashov@yandex.ru

For citation: Egorov A.V., Kondrashin S.A., Vasiliev I.A., Ivashov I.V., Levkin V.V., Parnova V.A. Diagnostic features of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple lesions. REJR 2018; 8(4):293-300. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-293-300.

Received: 14.09.18

Accepted: 10.10.18

Ограниченный гиперинсулинизм является редким заболеванием и встречается в 2-5 наблюдениях на один миллион населения в год. Чаще всего его причиной является β -клеточная опухоль (инсулинома) поджелудочной железы, которая составляет до 70% всех гормонально-активных опухолей этого органа [Lévy-Bohbot N et al., 2004; Mullan MH et al., 2002; Thakker RV, 2001; Triponez F et al., 2006]. Кроме того, причиной болезни могут быть микроаденоматоз или гиперплазия β -клеток поджелудочной железы (незидиобластоз). Это заболевание в течение 3-5 лет от своего начала приводит к тяжелым и часто необратимым изменениям в организме человека, являясь причиной выраженной энцефалопатии и потери трудоспособности. Примерно 15-25% инсулином поджелудочной железы диагностируют в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1 или синдром Вермера) [Кузин Н. М. и соавт., 2000; Doherty GM et al., 2003; Larsson C et al., 1988].

Частота локализации нейроэндокринной опухоли (НЭО) в различных отделах поджелудочной железы примерно одинаковая [1 - 3]. Размеры инсулином в большинстве случаев не превышают 2 см [4]. Вне синдрома МЭН-1 инсулиномы поджелудочной железы, как правило, солитарные, но у 15% пациентов встречаются и множественные поражения. Все инсулиномы в той или иной степени обладают злокачественным потенциалом. У большинства инсулинпродуцирующих опухолей на момент установления диагноза отсутствует инвазия в соседние структуры, а также отдаленные метастазы, это означает, что они могут быть удалены радикально хирургически [5, 6]. Инсулиномы с высоким потенциалом злокачественности встречаются в 5-10% наблюдений, около 10% таких пациентов на момент выявления имеют метастатическое поражение печени [6, 7].

Комплексное дооперационное обследование поджелудочной железы позволяет точно локализовать опухоль или зону гиперпродукции инсулина не более чем в 90% наблюдений [Кузин Н. М. и соавт., 1998; Brandi ML, 2000; Gollini P et al., 2004; Langer P et al., 2004].

Топическая диагностика инсулином поджелудочной железы.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) инсулиномы, как правило, имеют ровный контур, округлую форму, гипоехогенны. Значительно реже могут быть изо- или гиперэхогенной структуры, с неоднородными включениями.

Однако диагностические возможности трансабдоминального УЗИ значительно ограничены необходимостью в большинстве случаев

выявлять основной очаг размерами менее 2 см, а нередко и до 5-10 мм. Вследствие этого чувствительность метода в зависимости от размеров опухоли и квалификации специалиста, проводящего исследование, колеблется от 30% до 70% [8 - 10].

Достаточно информативным методом при диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) является эндосонография, которая позволяет локализовать опухолевый процесс по отношению к главному панкреатическому протоку, а также оценить глубину инвазии и местную распространенность, в т.ч. на брыжеечные сосуды, двенадцатиперстную кишку. Чувствительность данного метода при спорадических нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы составляет 90% (по данным Samira M Sadowski, Corina Millo 2014).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) информативны при определении размеров опухоли, ее анатомо-топографической локализации, также данные методы позволяют оценить местную распространенность опухолевого процесса и выявить отдаленные метастазы. МСКТ с внутривенным контрастированием в большей степени позволяет оценить васкуляризацию опухоли, которая максимально накапливает контрастный препарат в артериальную фазу [8 - 10].

Так, в исследовании Zhu L. и соавт. (2017), при сравнении чувствительности МСКТ с контрастным усилением и диффузионной МРТ, частота выявления нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы составила 71.5% и 95.5% соответственно [11]. Также магнитно-резонансная томография может быть использована у больных, имеющих аллергию на йодсодержащие препараты, у пациентов, страдающих от почечной недостаточности либо в случае, когда лучевая нагрузка противопоказана [12, 13]. Основным ее назначением является диагностика аденом гипофиза. При множественных НЭО ПЖ диагностическая достоверность МРТ снижается [13]. Наряду с неинвазивностью обоих методов, к преимуществам МСКТ можно отнести быстроту исследования.

Среди инвазивных методов топической диагностики НЭО ПЖ применяют ангиографическое исследование ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии [14 - 19]. Инсулинома, как и другие виды нейроэндокринных опухолей, выглядит как зона гиперваскуляризации с более или менее длительной задержкой контрастного вещества в паренхиматозную фазу [4, 16 - 19]. При применении суперселективного введения контрастного препарата показатели чувствительности ангиографии в диагно-

стике инсулином находятся в пределах 60-70% и зависят от целого ряда факторов: локализации опухоли, ее размеров, степени васкуляризации, особенностей техники выполнения самой процедуры [17, 20, 21].

В 90-е годы прошлого столетия разработан метод определения локализации функционально активных НЭО ПЖ – забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции (АСЗК) различных отделов поджелудочной железы кальцием с последующим определением в пробах крови уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ). Данная методика позволяет дифференцировать гормонально-активные опухоли от нефункционирующих, а также дает возможность сопоставлять данные по повышению градиента гормона с вариантами ангиоархитектоники поджелудочной железы, что дает представление о локализации опухоли. Чувствительность метода достигает 80-100% [22 - 24].

Следующим блоком диагностики являются изотопные методы исследования.

Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, мечеными In-111 (ССР), для диагностики НЭО применяется уже более 30 лет. Суть метода заключается в том, что НЭО в той или иной степени содержат различные типы соматостатиновых рецепторов (в основном 2-го и 5-го типов) и при введении синтетических аналогов соматостатина, меченных индием-111, происходит их накопление в опухоли. Чувствительность метода довольно высока, составляя в среднем 60-85% [25, 26], и не зависит от размера очага, позволяя выявить НЭО до 5 мм в диаметре и их отдаленные метастазы. Диагностические возможности ССР зависят от уровня экспрессии соматостатиновых рецепторов опухолью. При топической диагностике инсулином чувствительность не превышает 50% [27].

Одним из сравнительно недавно появившихся методов топической диагностики является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с лигандами соматостатиновых рецепторов, меченных ^{68}Ga . Доказано, что ^{68}Ga -DOTA-пептиды не участвуют в метаболизме опухолевых клеток, но предоставляют врачу важную информацию о плотности соматостатиновых рецепторов в опухоли, которые характерны для нейроэндокринных образований. В публикациях, посвященных диагностическим возможностям ^{68}Ga -DOTA-ТОС, показана исключительно высокая чувствительность метода (95-100%) в определении нейроэндокринных неоплазий различных локализаций. Применение в качестве радиофармпрепарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, показано при низкой степени дифференцировки опухолей ($\text{Ki-67} > 20\%$), где зарегистрирован высокий уровень метаболизма глюкозы [28 - 33].

Проблема лечения больных с НЭО заклю-

чается не только в ликвидации опухолевого процесса, но и в избавлении от симптомокомплекса, обусловленного гиперпродукцией характерного гормона. Методом выбора в лечении НЭО ПЖ, в том числе при инсулиномах, остается хирургическое вмешательство. Радикальное удаление первичной нейроэндокринной опухоли является наиболее эффективным методом лечения, так как прерывает не только рост опухоли, но и избавляет больного от тягостных страданий. При инсулиномах, предпочтение отдают органосберегающим вмешательствам без выполнения лимфодиссекции, в связи с невысоким риском метастазирования (менее 10% для опухолей размерами до 2 см в диаметре) [34 - 37].

Хирургические вмешательства можно производить лапароскопически, однако при наличии характерной клинической симптоматики и сомнительных данных предоперационной топической диагностики, рекомендуется выполнять открытые вмешательства с целью интраоперационной ревизии и пальпации поджелудочной железы на предмет локализации опухолей. По данным отечественных (Кузин Н.М., Егоров А.В.) и зарубежных (Anlauf M., Garbrecht N.) авторов, чувствительность интраоперационной пальпации при спорадических НЭО ПЖ составляет 88%, однако трудности могут быть обусловлены малыми размерами опухоли, близостью крупных сосудов, изменениями ткани поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита и незидиобластоза. Наряду с интраоперационной пальпацией применяют интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ), т.к. данный метод исследования позволяет в 95-100% определить локализацию инсулиномы [38, 39]. ИОУЗИ позволяет не только установить точное расположение опухоли, но и оценить её соотношение с протоковыми структурами поджелудочной железы для выбора оптимального варианта хирургического вмешательства.

Ниже мы хотим представить клинический пример, иллюстрирующий трудности и ошибки при топической диагностике инсулиномы поджелудочной железы.

Описание клинического случая.

Пациент З., 23 года, обратился в клинику факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2003 г. с жалобами на приступы выраженной слабости, сопровождающиеся потерей сознания, дезориентацией в пространстве и времени, купирующиеся после еды. Данные жалобы беспокоили преимущественно в утренние часы.

Из анамнеза: считает себя больным с 2001 г., когда стал отмечать повышенную сонливость по утрам, появились приступы слабости, обморочные состояния. Был зафиксирован уровень гипогликемии 1,7 ммоль/л. Обследован в эндо-

кринологическом стационаре в г. Санкт-Петербурге. Проведена проба с голоданием, которая была положительна на 24 часу. В октябре 2001 г. в г. Баку при МСКТ брюшной полости выявлено образование хвоста поджелудочной железы 23x15 мм, расценено как инсулинома (рис. 1).

В апреле 2002 г. выполнена операция: дистальная резекция хвоста поджелудочной железы. При гистологическом исследовании: аденома экзокринной части поджелудочной железы. Однако после операции обморочные состояния продолжали беспокоить. В мае 2003 г. находился на обследовании в Эндокринологическом научном центре РАМН, г. Москва. Проведена проба с голоданием, которая была положительна на 13 часу – гликемия менее 2 ммоль/л. При МРТ гипофиза данных за аденому нет. Был установлен клинический диагноз: Органический гиперинсулинизм, инсулинома не установленной локализации. Дистальная резекция поджелудочной железы от 04.2002.

Пациент был направлен на дообследование и лечение в Клинику факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормы. Уровень гликемии натощак колеблется в пределах 3 ммоль/л.

Уровень гормонов крови: инсулин 8,06 мкЕд/мл (норма 5-25), С-пептид 2,01 пг/мл (норма 0,5-2,5), адренокортикотропный гормон 75,1 пг/мл (норма 0-90), кортизол 136,5 нмоль/л (норма 150-660), альдостерон 36 пг/мл (норма 97-626), паратгормон 1,7 пмоль/л (норма 1,3-7,6), гастрин 28,7 пг/мл (норма 15-85). Уровень гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ) в пределах нормы.

УЗИ брюшной полости и паращитовидных желез: печень не увеличена, паренхима однородная. Желчный пузырь камней не содержит. Головка поджелудочной железы не изменена, в проекции крючковидного отростка выявляется гипоехогенное округлое образование диаметром 0,7 см. Селезенка, почки и надпочечники без патологических образований. В проекции паращитовидных желез объемных образований не выявлено.

МСКТ брюшной полости с в/в контрастированием: печень нормальных размеров, однородной структуры, обычной плотности. Внутривенные желчные протоки и сосуды системы воротной вены не расширены. Желчный пузырь без особенностей. Поджелудочная железа обычно расположена, нормальных размеров и формы. В головке поджелудочной железы по задней ее поверхности определяется образование размером 16x10 мм с достаточно четкими контурами, однородной структуры, активно накапливает контрастный препарат в артери-

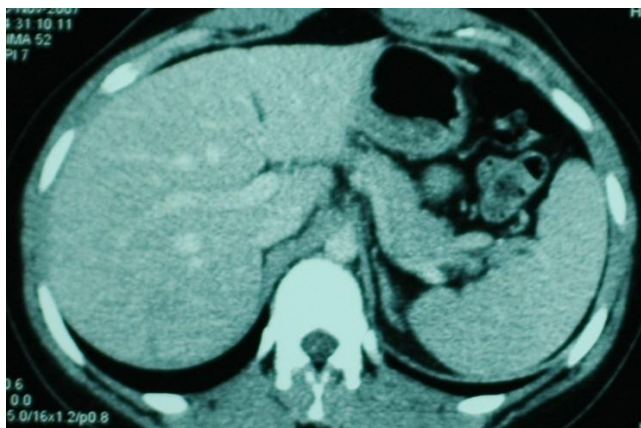


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, аксиальная плоскость.

В проекции хвоста поджелудочной железы нечетко определяется объемное образование размерами 2 см в диаметре, не распространяющееся за пределы капсулы железы.

Fig. 1. MSCT, axial view, with intravenous contrast, abdominal cavity.

In the tail of the pancreas, a tumor of 2 cm in diameter is indistinctly determined without extending beyond the capsule of the gland.

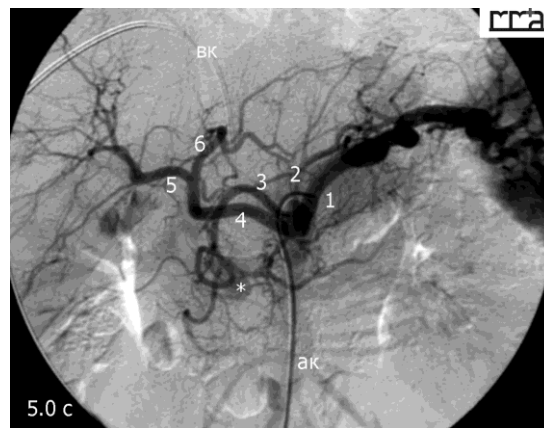


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Ангиограмма.

Сочетанное ангиографическое исследование. В проекции головки поджелудочной железы визуализируется округлое, васкуляризованное, однородное образование, диаметром 15 мм (отмечено *).

Fig. 2. Angiogram.

In a combined angiographic study in the head of the pancreas rounded, vascularized, homogeneous neoplasm with a diameter of 15 mm (marked as "*") is visualized.

альную фазу контрастирования. Окружающая жировая клетчатка не изменена. Почки обычно расположены, нормальных размеров и формы с четкими контурами. Паренхима почек однородная, обычной плотности. ЧЛС не расширена. Конкременты не выявлены. Селезенка, надпочечники без особенностей. Забрюшинные лимфузлы не увеличены. Аорта, нижняя полая вена не изменены.

Заключение: МСКТ-картина опухоли головки поджелудочной железы.

Сочетанное ангиографическое исследование (целиакография, селезеночная артериография, гастродуоденальная артериография, верхняя мезентерикография, артериально-стимулированный забор крови

на инсулин из правой печеночной вены): на серии ангиограмм отмечается вариант ветвления чревного ствола, гастродуоденальная артерия отходит от него отдельным стволом. На серии верхних мезентерикограмм определяется контрастирование объемного образования в крючковидном отростке поджелудочной железы, размерами 14x12 мм, степень кровоснабжения (++) . Заключение: инсулинома головки

поджелудочной железы (рис. 2). При АСЗК отмечается подъем уровня ИРИ в 4,8 раза (7,26 - 35,0 мкЕд/мл) и С-пептида в 1,4 раза при введении стимулятора в гастродуоденальную артерию, и подъем уровня ИРИ в 2,9 раз при введении стимулятора в проксимальный

отдел селезеночной артерии, что соответствует локализации инсулиномы в головке или перешейке поджелудочной железы (рис. 3) .

Эндоскопическое УЗИ панкреатобилиарной зоны: в перешейке поджелудочной железы определяется округлое образование диаметром до 13 мм, пониженной эхогенности с ровными четкими контурами с зернистыми включениями повышенной эхогенности. Заключение: картина образования перешейка поджелудочной железы (рис. 4).

В октябре 2003 г. пациенту выполнена операция: энуклеация инсулиномы крючковидного отростка поджелудочной железы (при ревизии брюшной полости, в толще крючковидного отростка ближе к задней поверхности определяется уплотнение, диаметром 1,3 см. Образование прилежит к воротной и верхней брыжеечной венам. Выполнено интраоперационное УЗИ: в области крючковидного отростка поджелудочной железы выявляется гипозоногенное округлое образование размерами 13x8 мм с четкими контурами и однородной структурой, располагающееся в 2-3 мм от воротной вены. По задней поверхности толщина паренхимы до опухоли составляет 1-2 мм. В других отделах поджелудочной железы объемных образований не выявлено).

Гистологическое исследование

№22455/60-2003 г.: высокодифференцированная инсулинома поджелудочной железы альвеолярного строения с большим количеством мелких сосудов синусоидного типа и слабо развитой стромой. Капсула отсутствует. В опухоли большое количество протокоподобных структур, ассоциированных с опухолью, клетки в которых округлые, с широкой светлой цитоплазмой. В окружающей ткани поджелудочной железы участки ацинарно-клеточной дисплазии.

Иммуногистохимическое исследование макропрепарата: все клетки опухоли дают положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки – хромогранином А и синаптофизинном, а также с инсулином. С глюкагоном, гастрином и соматостатином реакция отрицательная. Заключение: высокодифференцированная инсулинома.

Послеоперационный период осложнился развитием деструктивного панкреатита, формированием наружного желчного свища, проводилось зондовое питание, консервативная терапия. На фоне терапии явления панкреатита купированы, свищ закрылся. Уровень гликемии и иммунореактивного инсулина крови в пределах нормальных значений. Выписан в удовлетворительном состоянии.

При контрольном обследовании в 2018 г. по данным комплексного лабораторно-инструментального обследования данных за органический гиперинсулинизм не получено.

Обсуждение.

Данные клинического наблюдения наглядно демонстрируют сложности топической диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Во время первой операции измененный участок экзокринной части хвоста поджелудочной железы (аденома) был принят за инсулиному и, как следствие, дистальная резекция поджелудочной железы не привела к излечению пациента.

Необходимо отметить тот факт, что решение об операции было принято на основании единственного метода обследования – МСКТ. По нашему мнению, диагностический алгоритм инсулиномой должен включать как минимум 2 метода инструментальной диагностики (подтверждающие опухоль), и одним из основных методов комплексной топической диагностики должна быть эндосонография. Последняя позволяет добиться наибольшей разрешающей способности, поскольку УЗ-датчик находится в непосредственной близости к поджелудочной железе.

При подозрении на множественные новообразования крайне важным является выполнение сочетанного ангиографического исследования, которое позволяет определить инсулиному.

Также немаловажен опыт специалистов и

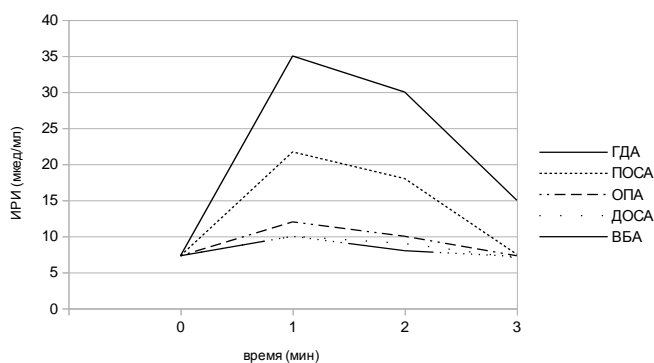


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. График.

Артериостимулированный забор крови с исследованием уровня ИРИ, после стимуляции кальцием соответствующих отделов ПЖ (пояснения в тексте).

Fig. 3. Graph.

Arterio-stimulated blood sampling with the study of immunoreactive insulin levels after calcium stimulation of the relevant parts of the pancreas (explanation in the text).

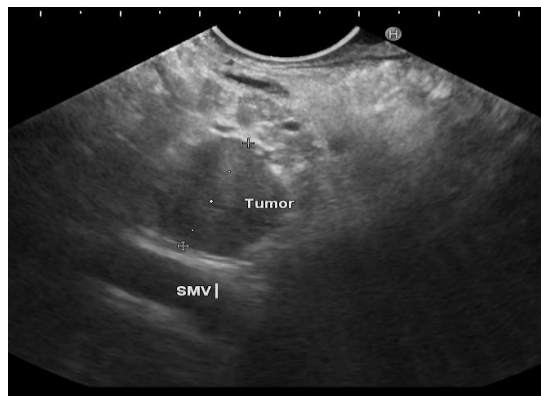


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. ЭндоУЗИ панкреатобилиарной зоны.

В крючковидном отростке поджелудочной железы определяется гипозоногенное образование с четкими ровными контурами, размерами 15x10 мм, без инвазии в сосудистые и протоковые структуры.

Fig. 4. Angiogram.

In the uncinate process of the pancreas tumor (low reverberation signal) with clear smooth contours is determined, size 15x10 mm, without invasion into the vascular and ductal structures.

класс диагностического оборудования.

Для полноценной топической диагностики обязательным является использование интраоперационного УЗИ.

Заключение.

При подозрении на нейроэндокринные образования поджелудочной железы диагности-

ческое обследование и лечение желательно проводить в специализированных учреждениях, где есть соответствующее лечебно-диагностическое оборудование, опыт и квалификация специалистов по диагностике и лечению в рамках данной патологии.

Список литературы:

1. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Лотов А.Н. Диагностика органического гиперинсулинизма. Медицинская визуализация. 2002; 2: 43-47.
2. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Пашкова И.Л., Майорова Е.М. Ангиография и артериально-стимулированный забор крови в топической диагностике органического гиперинсулинизма. Диагностическая и интервенционная радиология. 2008. Т. 2. №1. С.13-28.
3. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство. М., Медицина, 2001. 208 с.
4. Anakal MG, Kalra P, Dharmalingam M. Insulinoma case series: Experience of a tertiary care center. Indian J EndocrinolMetab. 2014; 18 (6): 858-62. doi: 10.4103/2230-8210.141385.
5. de Herder W. W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. ENETS Guidelines. 2007. P 6-20.
6. Jonkers Y.M., Claessen S.M., Perren A. DNA copy number status is a powerful predictor of poor survival in endocrine pancreatic tumor patients. Endocr. Relat Cancer. 2007; 14: 769-779.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2-е изд., 2009. 432 с.
8. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Современный взгляд на проблему. М., Литтерра, 2007. 104 с.
9. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. Digestion. 2000; 62 (Suppl 1): 84-91
10. Falconi M, Bettini R et al. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors JOP. J Pancreas (Online). 2006; 7(1 Suppl.):150-156.
11. Zhu L, Xue H, Sun Z, Li P, Qian T, Xing X, Li N, Zhao Y, Wu W, Jin Z. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection. J Mang Reson Imaging, 2017; 17. doi: 10.1002/jmri.25709
12. Ardengh J.C., Valiati L.H., Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography. Rev Assoc Med Bras. 2004; 50 (2): 167-71.
13. Naaga J. R. CT and MR imaging of the whole body. 5ed. 2003. P. 1645-49.
14. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Практическая

онкология. 2005; 6 (4): 206-212.

15. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Руководство. М., Медицина, 2001. 208с.

16. Falconi M., Plockinger U., Kwekkboom D. et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2006; 84: 196-211.

17. Klose KJ, Heverhagen JT. Localisation and staging of gastrin producing tumours using cross-sectional imaging modalities. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119 (19-20): 588-92.

18. Komminoth P., Perren A., Oberg K. et al.: Gastrinoma; in DeLellis R.A., Lloyd R., Heitz P.U. et al. : Pathology and Genetics: Tumors of the Endocrine Organs. WHO classification of tumors. Lyon, IARC Press, 2004. P. 191-194.

19. Mignon M. Diagnostic and therapeutic strategies in Zollinger – Ellison syndrome associated with multiple endocrine neoplasia type I (MEN_I): experience of the Zollinger – Ellison Syndrome Research Group: Bichat 1958_1999 // *Bull. Acad. Natl. Med*. 2003; 187 (7): 1249-58.

20. Modlin I.M, Oberg K, Chung D.C., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008; 9 (1): 61-72.

21. Thomson AB. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? a comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. *Curr Gastroenterol Rep*. 2000; 2: 482-493

22. Brandle M., Pfammatter T., Spinass G.A. et al. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulinsecreting tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2001; 55 (3): 357-362.

23. Grant C.S. Gastrointestinal endocrine tumors. *Insulinoma*. Baillieres. *Clin. Gastroenterol*. 1996; 10 (4): 645-671.

24. Service F.J. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer*. 1999; 28 (3): 501-517.

25. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endoscop*. 1999; 49 (1): 19-25.

26. Gibril F., Jensen R.T. Somatostatin receptor scintigraphy in the Zollinger – Ellison syndrome. *Ann. Int. Med*. 1997; 126: 741-742.

27. 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 (2): 228-238.

28. Frilling A., Sotiropoulos G.C., Radtke A. et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed to-

mography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann. Surg*. 2010; 252: 850–856.

29. Gabriel M., Decristoforo C., Kessler D. et al. 68Ga-DOTA-Tyr3- octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J. Nucl. Med*. 2007; 48: 508–518.

30. Hofmann M., Maecke H., Borner R. et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur. J. Nucl. Med*. 2001; 28: 1751–1757.

31. Imani F., Agopian V.G., Auerbach M.S. et al. 18F-FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas. *J. Nucl. Med*. 2009; 50: 513–519.

32. Jindal T., Kumar A., Venkitaraman B. et al. Role of (68)Ga-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids. *Korean J. Intern. Med*. 2010; 25: 386–391.

33. Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulas V. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2006; 33: 460–466.

34. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469–1492.

35. 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.

36. 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.

37. Fendrich V., Waldmann J., Bartsch D.K. et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2009; 6: 419–428.

38. Machado M.C., da Cunha J.E., Jukemura J., Bacchella T., Penteado S., Abdo E.E., Machado M.A., Herman P., Montagnini A.L., Pinotti H. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48 (39): 854-858.

39. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., и соавт. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016. Том 21, №1, с. 21-27.

References:

1. Kondrashin S.A., Egorov A.V., Lotov A.N. Diagnostic of organic hyperinsulinism. *Medical visualization*. 2002; 2: 43-47 (in Russian).

2. Kondrashin S.A., Egorov A.V., Pashkova I.L., Mayorova E.M. Angiography and arterial-stimulated blood sampling in topical diagnosis of organic hyperinsulinism. *Diagnostic and interventional radiology*. 2008. T. 2. №1. С.13-28. (in Russian).

3. Kuzin N.M., Egorov A.V. Pancreatic neuroendocrine tumors: Guide. M., Medicine, 2001. 208 p. (in Russian)

4. Anakal MG, Kalra P, Dharmalingam M. Insulinoma case series: Experience of a tertiary care center. *Indian J Endo-*

crinolMetab. 2014; 18 (6): 858-62. doi: 10.4103/2230-8210.141385.

5. de Herder W. W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *ENETS Guidelines*. 2007. P 6-20.

6. Jonkers Y.M., Claessen S.M., Perren A. DNA copy number status is a powerful predictor of poor survival in endocrine pancreatic tumor patients. *Endocr. Relat Cancer*. 2007; 14: 769–779.

7. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology. M., 2-nd edition., 2009. 432 p. (in Russian).*

8. Gorbunova V.A., Orel N.F., Egorov G.N. Highly differentiated neuroendocrine tumors (carcinoids) and pancreatic neuroendocrine tumors. Modern view of the problem. M., Litterra, 2007. 104 p. (in Russian).
9. Aronoff R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion*. 2000; 62 (Suppl 1): 84-91
10. Falconi M, Bettini R et al. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors *JOP. J Pancreas (Online)*. 2006; 7(1 Suppl.):150-156.
11. Zhu L, Xue H, Sun Z, Li P, Qian T, Xing X, Li N, Zhao Y, Wu W, Jin Z. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection. *J Magn Reson Imaging*, 2017; 17. doi: 10.1002/jmri.25709
12. Ardengh J.C., Valiati L.H., Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50 (2): 167-71.
13. Haaga J. R. CT and MR imaging of the whole body. 5ed. 2003. P. 1645-49.
14. Egorov A.V., Kuzin N.M. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Diagnostic issues* 2005; 6 (4): 206-212 (in Russian).
15. Kuzin N.M., Egorov A.V. Pancreatic neuroendocrine tumors: Guide. M., Medicine, 2001. 208 p. (in Russian).
16. Falconi M., Plockinger U., Kwekkboom D. et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2006; 84: 196-211.
17. Klose KJ, Heverhagen JT. Localisation and staging of gastrin producing tumours using cross-sectional imaging modalities. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119 (19-20): 588-92.
18. Komminoth P., Perren A., Oberg K. et al.: Gastrinoma; in DeLellis R.A., Lloyd R., Heitz P.U. et al. : Pathology and Genetics: Tumors of the Endocrine Organs. WHO classification of tumors. Lyon, IARC Press, 2004. P. 191-194.
19. Mignon M. Diagnostic and therapeutic strategies in Zollinger – Ellison syndrome associated with multiple endocrine neoplasia type I (MEN_I): experience of the Zollinger – Ellison Syndrome Research Group: Bichat 1958_1999 // *Bull. Acad. Natl. Med*. 2003; 187 (7): 1249-58.
20. Modlin I.M, Oberg K, Chung D.C., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008; 9 (1): 61-72 .
21. Thomson AB. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? a comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. *Curr Gastroenterol Rep*. 2000; 2: 482-493
22. Brandle M., Pfammatter T., Spinass G.A. et al. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulinsecreting tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2001; 55 (3): 357-362.
23. Grant C.S. Gastrointestinal endocrine tumors. *Insulinoma*. Baillieres. *Clin. Gastroenterol*. 1996; 10 (4): 645-671.
24. Service F.J. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer*. 1999; 28 (3): 501-517.
25. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endoscop*. 1999; 49 (1): 19-25.
26. Gibril F., Jensen R.T. Somatostatin receptor scintigraphy in the Zollinger – Ellison syndrome. *Ann. Int. Med*. 1997; 126: 741-742.
27. 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 (2): 228-238.
28. Frilling A., Sotiropoulos G.C., Radtke A. et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann. Surg*. 2010; 252: 850–856.
29. Gabriel M., Decristoforo C., Kessler D. et al. 68Ga-DOTA-Tyr3- octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J. Nucl. Med*. 2007; 48: 508–518.
30. Hofmann M., Maecke H., Borner R. et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur. J. Nucl. Med*. 2001; 28: 1751–1757.
31. Imani F., Agopian V.G., Auerbach M.S. et al. 18F-FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas. *J. Nucl. Med*. 2009; 50: 513–519.
32. Jindal T., Kumar A., Venkitaraman B. et al. Role of (68)Ga-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids. *Korean J. Intern. Med*. 2010; 25: 386–391.
33. Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulas V. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2006; 33: 460–466.
34. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469–1492.
35. 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.
36. 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.
37. Fendrich V., Waldmann J., Bartsch D.K. et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2009; 6: 419–428.
38. Machado M.C., da Cunha J.E., Jukemura J., Bacchella T., Penteado S., Abdo E.E., Machado M.A., Herman P., Montagnini A.L., Pinotti H. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48 (39): 854-858.
39. Egorov A.V., Musaev G.Kh., Fominyh E.V. Evolution of the algorithm of topical diagnosis of hormone-active neuroendocrine tumors of the pancreas. *The annals of surgical hepatology*. 2016. T 21, №1, 21-27. (in Russian).