

На Уч. Совете

Аннотация

научно-квалификационной работы (диссертации) аспиранта на бюджетной основе отделения хирургии печени, жёлчных путей и поджелудочной железы ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» Карагёзяна Гранта Арсеновича на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности «Хирургия» (14.01.17) на тему: «**Тактика хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы**».

Актуальность темы.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) – это довольно разнородная группа онкологических заболеваний ПЖ, включающая в себя множество нозологических единиц. Проблемы в диагностике и лечении НЭО ПЖ приобретают все большую актуальность, что определяется многообразием их клинической картины, значительными трудностями в лабораторной и топической диагностике, а также многокомпонентными подходами к лечению, хотя пока не существует чёткого алгоритма и точных мишеней для системного лечения НЭО.

Оперативное вмешательство является неотъемлемым компонентом лечения больных с НЭО ПЖ, в связи с тем, что при нейроэндокринной патологии крайне важным является как максимальное удаление первичной опухоли, так и удаление регионарных и отдалённых метастазов. В настоящий момент недостаточно изучены вопросы взаимосвязи между клиническим течением, результатами различных диагностических методов, непосредственными и отдалёнными результатами хирургического лечения и морфологическими особенностями НЭО ПЖ, в связи с чем требуются дальнейшие клинические исследования в этом направлении, в основе которых будет лежать оптимизация диагностической и лечебной тактики.

Цель данной работы: определение путей улучшения непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы за счет оптимизации диагностической и лечебной тактики.

В связи с этим поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности клинического течения и разработать оптимальный алгоритм предоперационного обследования больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.
2. Уточнить технические особенности хирургических вмешательств при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.
3. Оптимизировать критерии выбора объёма оперативного вмешательства при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы различной локализации и морфологических типов.
4. Провести анализ отдалённых результатов хирургического лечения в зависимости от морфологических особенностей опухоли и объёма хирургического вмешательства.

Работа будет выполнена в отделении хирургии печени, жёлчных путей и поджелудочной железы ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» на основании анализа результатов хирургического лечения 40 пациентов, оперированных по поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Срок начала работы 2016 год.

Срок окончания работы 2019 год.

Научный руководитель:

д.м.н. Г. А. Шатверян

Исполнитель:

аспирант Г. А. Карагёзян

Исследование одобрено локальным комитетом по медицинской и биологической этике ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Секретарь локального этического комитета _____ к.м.н. И. Л. Жидков

Экспертная комиссия ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» рекомендует к утверждению на Ученом совете.

Председатель экспертной комиссии _____ д.м.н. А. Л. Шестаков

2/20/2020

Приложение к аннотации

научно-исследовательской работы (диссертации) аспиранта на бюджетной основе отделения хирургии печени, жёлчных путей и поджелудочной железы ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Карагёзяна Гранта Арсеновича на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности «Хирургия» (14.01.17) на тему: «**Тактика хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы**».

Краткий аналитический обзор состояния проблемы:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют обширную группу новообразований различной локализации, способных продуцировать гормоны или другие биологически активные амины. Большинство НЭО растут медленнее, чем другие эпителиальные злокачественные новообразования, однако и они могут быть агрессивными и резистентными к лечению. При этом НЭО чаще всего (66%) развиваются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). И хотя в настоящее время недостаточно данных о локализации НЭО в конкретных органах ЖКТ, анализ наиболее репрезентативных исследований показывает, что не менее 50% из них составляют НЭО ПЖ, которые выявляются с частотой 4,4 случая на 1 млн населения в год.

В настоящее время интерес к изучению НЭО возрастает по мере роста заболеваемости и разработки новых специфических методов диагностики новообразований. Данные базы SEER (база эпидемиологического надзора и целевых результатов Национального института рака США – Surveillance, Epidemiology, and End Results) свидетельствуют о значительном ежегодном увеличении количества зарегистрированных случаев НЭО в США в различных возрастных группах с 1973 (1,09 на 100000 населения) по 2004 г. (5,25 случая на 100000 населения). Кроме того, НЭО часто диагностируются на распространённой стадии. Так, по данным SEER, 50% больных на момент установления диагноза уже имеют локорегиональные или отдалённые метастазы.

В рамках социальной значимости проблемы нельзя не отметить, что подавляющее большинство таких опухолей возникает у пациентов трудоспособного возраста, у многих больных развиваются выраженные гормонально-метаболические нарушения, приводящие к инвалидизации и смерти. Также в результате проводимых исследований стал общепризнанным тот факт, что все НЭО обладают злокачественным потенциалом, но при этом клиническая картина может варьировать от медленного, индолентного течения, которое не сопровождается в течение многих лет развитием метастазов и рецидивов опухоли, до быстро прогрессирующих высокоагрессивных вариантов заболевания. В последние годы число исследований и публикаций, в которых рассматриваются различные аспекты НЭО ПЖ, резко возросло, но некоторые вопросы все ещё остаются открытыми для дискуссии и требуют дальнейших исследований.

Общие положения. На основании клинических и лабораторных данных с определённой степенью условности НЭО ПЖ можно разделить на функционирующие (гормонально активные) и нефункционирующие (гормонально неактивные). Для функционирующих опухолей, которые составляют около 60-70%, характерна симптоматика, определяемая специфическим действием секретируемого гормона или биологически активного вещества. 70% из функционирующих НЭО ПЖ представлены инсулиномами (в 90% случаев являются доброкачественными), 15% - глюкагономами, гастриномами с соматостатиномами составляют 10%, оставшиеся 5% занимают ВИПомы, ППомы и более редкие холецистокининомы.

Иногда НЭО ПЖ являются проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (МЭН-I). Крайне важным представляется вопрос – является ли опухоль частью синдрома МЭН или самостоятельным заболеванием. От решения этого вопроса зависит не только лечебная тактика, но и прогноз болезни.

Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика. В настоящее время задачами морфологической диагностики являются верификация нейроэндокринной природы опухоли, оценка её функциональной активности, а также обязательно определение степени злокачественности и стадии заболевания. Успех именно в решении этих задач определяет тактику дальнейшего лечения и его прогноз.

Клетки НЭО дают положительную реакцию с антителами к общим нейроэндокринным маркерам: хромогранину А (маркеру специфических эндокринных гранул), синаптофизину (маркеру

мелких везикул с нейротрансмиттерами), CD 56 (маркеру молекул нейроадгезии), NSE и PGP 9,5 (маркерам цитоплазматических протеинов – нейронспецифической энolahе и протеину генного продукта 9,5).

Хромогранин А считается наиболее специфическим маркером НЭО. Интенсивность реакции с этим маркером позволяет косвенно судить о количественном содержании гранул в клетках опухоли. Для диагностики НЭО рекомендуется определять не менее двух нейроэндокринных маркеров – синаптофизин и хромогранин А.

Для того чтобы установить функциональный тип НЭО, используют специфические эндокринные маркеры – антитела к пептидам или аминам: инсулину, глюкагону, соматостатину, ВИП, панкреатическому полипептиду, гастрину, серотонину, АКТГ, кальцитонину и т.д. НЭО часто продуцируют несколько гормонов одновременно, поэтому диагноз базируется как на наличии характерного эндокринно-метаболического синдрома, так и на выявлении доминирующей популяции эндокринных клеток, составляющей не менее 50% всех клеток опухоли.

Нефункционалирующие НЭО особенно трудны для морфологической верификации. Реакция нефункционирующих НЭО ПЖ с синаптофизинем и хромогранинем А часто слабая, хотя с CD 56 реакция мембранная и достаточно интенсивная. Только одновременное использование этих трёх маркеров нейроэндокринной дифференцировки позволяет почти в 100% случаев верифицировать нефункционирующие НЭО ПЖ.

Важнейшей задачей гистологического и ИГХ исследований является оценка степени злокачественности НЭО, так как именно это определяет тактику лечения и прогноз заболевания. При этом, необходимо заметить, что общепризнанные морфологические критерии злокачественности опухолей – атипия и инфильтративный рост – малопригодны для НЭО. Определённые трудности возникают при морфологической диагностике опухолей G2, так как они представлены спектром опухолей, для которых значения индекса пролиферации Ki-67 широко варьируются от 3 до 20%. В результате опухоли в этой группе существенно различаются по потенциалу злокачественности, прогнозу и клинически зачастую протекают достаточно гетерогенно.

Следует отметить, что индекс Ki-67 может меняться в ходе опухолевой прогрессии, при этом синхронные и/или метакронные метастазы НЭО в печени, имея типичную высокодифференцированную гистологическую структуру, не всегда повторяют потенциал злокачественности первичных новообразований. Увеличение уровня экспрессии Ki-67 в метастазах по сравнению с первичной опухолью следует расценивать как неблагоприятный фактор риска прогрессии заболевания и учитывать при оценке степени злокачественности новообразования и выборе варианта лекарственного лечения метастатического поражения печени.

Таким образом, морфологическое заключение является неотъемлемым компонентом комплексной диагностики НЭО. Точный патоморфологический диагноз приобретает ещё большее значение при наличии местно-распространённого либо диссеминированного процесса, так как в такой ситуации первостепенное значение отводится системным методам лечения. Безусловно, в последние годы отмечается значительный прогресс морфологических и гистохимических исследований по проблеме НЭО ПЖ, но, следует признать, что используемые в настоящее время критерии морфологической диагностики и определения степени злокачественности этих опухолей нуждаются в совершенствовании.

Неспецифические биохимические маркеры. НЭО способны продуцировать ряд неспецифических биологически активных веществ – хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическую энolahу, серотонин, нейрокинин А и др. При положительном тесте на неспецифические маркеры (прежде всего, хромогранин А и синаптофизин) и при имеющейся клинической картине опухоли, обусловленной её гормональной активностью, необходимо определение уровня остальных гормонов, которые может секретировать данная опухоль. Для этой цели в крови изучается уровень инсулина, проинсулина, С пептида, гастрин, глюкагона, ВИП, соматостатина и кальцитонина, а в моче определяется 5-ГИУК, гистамин и серотонин. Необходимо отметить особое место хромогранина А в группе общих маркеров НЭО, который обладает, в отличие от других маркеров, наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности. Диагностическая ценность определения хромогранина А при НЭО ПЖ может также коррелироваться с клиническими особенностями и лечебным прогнозом. В соответствии с рекомендациями ENETS,

хромогранин А является обязательным маркёром биохимического обследования в целях диагностики, мониторинга и прогноза НЭО.

Lawrence В. и др. показали, что при нефункционирующих НЭО ПЖ повышение хромогранина А в крови фиксируется чаще, чем при функционирующих опухолях. Высказано предположение, что более высокий уровень хромогранина А отражает большую распространённость опухолевого процесса.

Инструментальная диагностика. Топическая диагностика НЭО ПЖ состоит из последовательно идущих двух этапов: дооперационной и интраоперационной диагностики. Для этой цели в большинстве случаев используются традиционные и широко применяемые в медицине методики: ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография, а также методы функциональной радионуклидной визуализации (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов (ССР)). Анализируя эффективность методов инструментальной диагностики НЭО ПЖ, можно сделать вывод, что ни один из них не позволяет установить точный диагноз на дооперационном этапе. По-видимому, это связано с отсутствием патогномичных лучевых симптомов, характерных именно для НЭО. Только сочетание клинической симптоматики поражения органов брюшной полости с симптомами гормональной активности (при отсутствии органических изменений в эндокринных органах) позволяют заподозрить наличие НЭО ПЖ.

Медикаментозное лечение. Ведущим методом лечения НЭО ПЖ по-прежнему остаётся хирургическое вмешательство. Даже циторедуктивные операции при диссеминированном процессе позволяют улучшить качество жизни и показатели выживаемости без прогрессирования у определённой группы больных. Однако следует учитывать, что результаты такого лечения зависят от локализации первичной опухоли, степени её злокачественности, а также многих других факторов. Таким образом, один лишь хирургический подход не позволяет существенно улучшить отдалённые результаты лечения у больных с местнораспространённым неоперабельным и/или метастатическим процессом.

В настоящее время продолжается изучение эффективности системного лечения больных с НЭО ПЖ, включающего как уже традиционные методы (аналоги соматостатина, иммунотерапия, химиотерапия), так и таргетные препараты. Системное лечение при изучаемой патологии преследует две основные цели. Первая – непосредственное цитотоксическое и цитостатическое воздействие на опухолевый процесс, вторая – купирование симптомов, обусловленных гиперпродукцией соответствующих гормонов и пептидов.

В большинстве современных работ, посвящённых лечению НЭО, учитываются два основных прогностических и предиктивных фактора: локализация первичной опухоли и степень её дифференцировки. Действительно, результаты практически всех исследований указывают на относительно высокую чувствительность к системной терапии высокодифференцированных форм НЭО ПЖ. Однако, анализируя данный материал, можно выявить подгруппы пациентов, обладающих абсолютно разной, независимой от локализации и степени дифференцировки, чувствительностью к системной терапии, что, вероятно, требует персонализированного подхода к каждому больному НЭО ПЖ.

Хирургическое лечение. Основным методом лечения локализованных и местнораспространённых НЭО ПЖ является хирургический. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе опубликовано большое число сообщений, посвящённых хирургическому лечению НЭО ПЖ. Однако среди специалистов нет единого мнения относительно выбора объёма хирургического вмешательства.

Одни авторы приводят данные о преимуществах органосохраняющих методик, позволяющих снизить риск послеоперационной экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ. Другие отдают предпочтение резекции железы, обосновывая это меньшим риском травматизации главного панкреатического протока, чем при энуклеации опухоли ПЖ. Показаниями к энуклеации опухоли считаются поверхностное расположение одиночной опухоли, локализованной в головке или теле ПЖ. Расположение опухоли в хвосте ПЖ, в толще железы или вблизи селезёночных сосудов и главного панкреатического протока считаются показаниями для выполнения дистальной резекции ПЖ. Многие хирурги сходятся во мнении, что при множественных опухолях с локализацией в

головке, теле и хвосте ПЖ следует производить дистальную резекцию железы и энуклеацию опухоли из головки. При подтверждённых НЭО ПЖ высокой степени злокачественности рекомендуют выполнять дистальную субтотальную резекцию ПЖ, либо панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), в сочетании с лимфодиссекцией. При невозможности выполнения радикального хирургического лечения, особенно при гормонально активных НЭО ПЖ, рекомендуются циторедуктивные операции, направленные на удаление максимального объёма опухоли (>90% опухоли), включая иссечение печёночных метастазов.

По данным литературы, частота послеоперационных осложнений при хирургическом лечении НЭО ПЖ составляет от 25 до 70%, летальность 3-10%. Однако среди авторов отсутствует единое мнение о вероятности развития послеоперационных осложнений в зависимости от объёма операции. Одни исследователи приводят данные о большем числе осложнений после энуклеации опухоли по сравнению с резекционными методиками. В то время, как другие сообщают об одинаковом проценте осложнений после энуклеации опухоли и резекции ПЖ. Среди факторов, оказывающих негативное влияние на течение послеоперационного периода, некоторые авторы выделяют локализацию НЭО ПЖ. Так, по мнению А. В. Егорова и соавторов (2011), при расположении опухоли в головке ПЖ риск развития послеоперационных осложнений увеличивается в 2 раза. Снизить частоту осложнений позволяет точная дооперационная топическая диагностика опухоли, применение ИОУЗИ, и профилактика панкреатита.

В исследовании Paulus G. выполнено сравнение эффективности резекции и более объёмных агрессивных вмешательств у 45 пациентах с НЭО ПЖ. При резекции R0/R1 2-х и 5-летняя общая выживаемость составила 80% и 60% соответственно, тогда как при R2 и нерезектабельных опухолях 2-х и 5-летняя выживаемость составила лишь 20% и 0% соответственно, при этом объём операции при равных условиях существенно не влиял на показатели выживаемости. В случае рецидива одна часть больных подвергалась хирургическому лечению, а другая – системному. Отмечено улучшение показателей выживаемости в группе больных, подвергшихся повторной операции.

По данным Bellutti G., общая 5-летняя выживаемость после операции по поводу НЭО ПЖ составила 70%, а безрецидивная 5-летняя выживаемости равнялась 62%. В этом же исследовании проанализированы ретроспективные данные, касающиеся больных, подвергшихся только лекарственному лечению. Выявлено явное преимущество оперативного вмешательства над консервативным лечением.

При наличии метастазов в печени в настоящее время используют несколько методик лечения. При одиночных очагах или ограниченных поражениях печени в 90% случаев оптимальными вариантами лечения являются резекция и различные варианты абляции (спиртовая, радиочастотная, криоабляция). Кроме того, радиочастотная абляция может быть использована при нерезектабельных очагах, размер которых не превышает 5-7 мм. Пока нет рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность хирургических и нехирургических вмешательств на печени, однако ретроспективный материал указывает на преимущества хирургических вмешательств в плане улучшения показателей выживаемости. Скорее всего, данный позитивный эффект связан с хирургическим лечением изначально локализованных, т.е. прогностически более благоприятных процессов.

При диффузном нерезектабельном поражении изучается эффективность различных вариантов эмболизации печени: трансартериальная эмболизация (ТАЭ), трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ). В настоящее время нет рандомизированных исследований, сравнивающих ТАРЭ с ТАХЭ. Работы, проведённые в различных центрах указывают на практически идентичную эффективность данных методик. Частичный и полный ответы при таких видах лечения отмечается в 33%-67%. Kennedy A. в 2008 году представил результаты многоцентрового исследования эффективности лечения 148 больных при помощи ТАРЭ Yttrium-90. Объективный клинически значимый ответ зарегистрирован в 63% случаев, а медиана выживаемости достигла 70 мес.

Место трансплантации печени в алгоритме лечения больных с диссеминированными формами НЭО ПЖ пока остаётся неясным. В большинстве центров зарегистрирована высокая частота послеоперационной летальности (10-20%). В мета-анализе, опубликованном Lehnert T. (1998), общая

16. Halfdanarson T., Rabe K., Rubin J., Petersen G. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008; 19:1727-1733. 5.6.7
17. Huang L., Poultsides G., Norton J. Surgical management of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. // *Oncology (Williston Park)*. – 2011. – Vol.25, No9. – P. 794-803.
18. Kimura W., Tezuka K., Hirai I. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. // *Surg. Today*. – 2011. – Vol.41, No10. – P. 1332-1343.
19. Klöppel G., Rindi G., Perren A. et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. // *Virchows Arch*. – 2010. – Vol.456, No6. – P. 595-597. 2.3
20. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2011. – Vol.18, No1. – P. 1-16. 5.6.7
21. Lawrence B., Gustafsson B., Chan A. et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2011. – Vol. 40, No1. – P. 1-18. 5.6.7
22. Lawrence B., Gustafsson B., Kidd M. et al. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2011. – Vol.40, No1. – P. 111-134.
23. Martin-Perez E., Capdevila J., Castellano D. et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). // *Neuroendocrinology*. – 2013. – Vol.98, No2. – P. 156-168.
24. Massironi S., Rossi R., Casazza G. et al. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. // *Neuroendocrinology*. – 2014. – Vol.100, No2-3. – P. 240-249.
25. McKenna Logan R., Edil Barish H. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surgery* 2014;3(4):258-261.
26. Moore F., Scoinski M., Joste N. Endocrine Tumors and Malignancies. In: Skarin A, ed. *Atlas of Diagnostic Oncology* (ed 3rd). Philadelphia: Elsevier Science Limited; 2003.
27. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol.23, No7. – P. 124-130.
28. Papotti M., Bongiovanni M. et al. Expression of somatostatin receptor types 1– 5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis // *Virchows Archives* – 2002 – 440 – P 461–475.
29. Rehfeld J., Federspiel B., Bardram L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholecystokinin secretion. *N Engl J Med* 2013; 368:1165- 1166.
30. Sarmiento J. et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. // *J Am Coll Surg* – 2003 –Vol. 197 – P.29–37.
31. Vezzosi D., Walter T., Laplanche A. et al Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. // *Int. J. Biol. Markers*. – 2011. – Vol.26, No2. – P. 94-101.
32. Yao J-C. et al. 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. – P. 3063-3072.

Научных работ в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по аналогичной предлагаемой теме не выполнялось.

Данная тематика не является охраноспособной.

Научная работа не требует дополнительного финансирования и оборудования.

5-летняя выживаемость составила 47%, при этом безрецидивная выживаемость равнялась только 24%. В другом мультицентровом исследовании безрецидивная выживаемость достигла лишь 20% (Le Treut Y., 2008). Учитывая такие низкие показатели безрецидивной выживаемости, трансплантация печени пока широкого применения не получила.

Подводя итог анализу данных литературы, следует заключить, что в настоящий момент недостаточно изучены вопросы взаимосвязи между клиническим течением, результатами различных диагностических методов, непосредственными и отдалёнными результатами хирургического лечения и морфологическими особенностями НЭО ПЖ, в связи с чем требуются дальнейшие клинические исследования в этом направлении.

Перечень изученной научной, медицинской, патентной литературы:

1. Гуревич Л.Е., Делекторская В.В. Перспективы пересмотра гистологических классификаций нейроэндокринных опухолей. Современная онкология №3. 2014 г. С86-90.
2. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki67). Вестник РАМН. 2013 г. No 5; с. 32-35.
3. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Практическая онкология. Т.6, №4 – 2005; с.207-208.
4. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. и соав. Диагностика и лечение больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1го типа // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т.15, No3. – С. 25-30.
5. Кузин Н.М. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Кузин Н.М., Егоров А.В. — М.: Медицина, 2001. — 208.
6. Черноусов А.Ф., Егоров А.В. и др. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко. Москва. Хирургия 7. 2013 г; с.14-15.
7. Bartsch D., Albers M., Knoop R. et al. Enucleation and limited pancreatic resection provide long-term cure for insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. // Neuroendocrinology. – 2013. – Vol.98, No4. – P. 290-298.
8. Basturk O., Yang Z. et al. The High-grade (WHO G3) Pancreatic Neuroendocrine Tumor Category Is Morphologically and Biologically Heterogenous and Includes Both Well Differentiated and Poorly Differentiated Neoplasms. AJSP 2015; 39:683-90.
9. Caplin M., Klovs L. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей (пер. с англ.). Практическая медицина, М.: 2010. – 224. 2.3
10. Carvalheira A.F., Welsch U., Pearse A. Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastrointestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypeptide-secreting cells. Histochemie. — 1968 — Vol. 14(1). — P. 33-46.
11. Casadei R., Ricci C., Rega D. et al. Pancreatic Endocrine Tumors Less Than 4 cm in Diameter: Resect or Enucleate? A Single-Center Experience. // Pancreas. – 2010. – Vol.39, No6. – P. 825-828.
12. Crippa S., Zerbi A., Boninsegna L. et al. Surgical Management of Insulinomas: Short- and Long-term Outcomes After Enucleations and Pancreatic Resections. // Arch. Surg. – 2012. – Vol.147, No3. – P. 261-266.
13. Fendrich V., Bartsch D. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. // Langenbecks Arch. Surg. – 2011. – Vol.396, No3. – P. 299-311.
14. Fendrich V., Merz M., Waldmann J. et al. Neuroendocrine pancreatic tumors are risk factors for pancreatic fistula after pancreatic surgery. // Dig. Surg.–2011. – Vol.28, No4. – P. 263-269.
15. Hackert T., Hinz U., Fritz S. et al. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. // Langenbecks Arch. Surg. – 2011. – Vol.396, No8. – P. 1197-1203.