

Санкт-Петербургский  
клинический  
научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)  
(Санкт-Петербург, Россия)

# ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (литературный обзор)

И.И. Алиев, Д.А. Ивлев, А.Ю. Бердинских

## PANCREATIC TUMORS: DIAGNOSTICS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

**И.И. Алиев**

Кандидат медицинских наук,  
хирург-онколог,  
заведующий колопроктологическим отделением,  
СПбКНПЦСВМП (о),  
197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.

**Д.А. Ивлев**

Врач-онколог.

**А.Ю. Бердинских**

Хирург-онколог.

**I.I. Aliev**

Candidate of Medicine,  
Surgeon-oncologist,  
Head of the Coloproctology Department,  
St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types  
of Medical Care (Oncological),  
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, Lit. A.

**D.A. Ivlev**

Oncologist.

**A.Y. Berdinskikh**

Surgeon-oncologist.

Опухолевое поражение поджелудочной железы является редким, но смертельным заболеванием. Ранняя диагностика и скрининговые мероприятия не эффективны, а возможность выполнения радикальных вмешательств есть только у небольшой группы больных. Все факторы риска следует разделить на генетически-детерминированные и «среды и окружения». В большинстве случаев клиническая картина манифестирует при местнораспространенном или уже генерализованном процессе. Основным диагностическим инструментом для стадирования опухолевого процесса поджелудочной железы является компьютерная томография, которая обычно дополняется лабораторными и другими инструментальными методами исследования. Лечение пациентов должно быть комплексным или комбинированным, основано на гистологической верификации процесса и проводится в специализированных центрах. Несмотря на успехи современной медицины, результаты лечения данной категории пациентов остаются неутешительными.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, рак, критерии резектабельности, нейроэндокринные опухоли, результаты лечения.

Tumors lesion of the pancreas is a rare, but lethal condition. Early diagnostics and screening are not effective. It often presents at an advanced stage, and radical surgery

is an option only for small group of patients. All risk factors could be divided in two groups: genetically-determined and environmental factors. Most patients with pancreatic cancer remain asymptomatic, and clinical manifestations appear when the disease reaches an advanced stage. Computed tomography is the most effective instrument for diagnostics and staging in patients with pancreatic tumors. In all cases it is used in combination with laboratory and instrumental research methods. Treatment of these patients should be complex or in combination of different methods. Treatment should be in all cases based on pathomorphological verification and performed only in specialized oncological centers. Despite the advances in science and oncology, patients with pancreatic tumors are still have very poor prognosis.

**Keywords:** *pancreas, cancer, resectability criteria, neuroendocrine tumors, oncological outcomes.*

## Введение

**К**арциномы поджелудочной железы в структуре онкологической заболеваемости в России занимают 9-е место, уступая по распространенности раку кожи, колоректальному раку, раку молочной железы, легкого, предстательной железы, желудка, лимфатической и кровеносной ткани, тела матки, почки. В 2018 году среди 624709 впервые выявленных опухолей различных локализаций, доля злокачественных новообразований поджелудочной железы составила 3,1%, т.е. 19165 новых случаев в год среди обоих полов. На протяжении десятилетнего интервала с 2008 года заболеваемость неуклонно растет, суммарный прирост составил 33,8%. Несмотря на небольшую распространенность, смертность населения России от данной патологии довольно высока и уступает лишь опухолям легкого, желудка, колоректальному раку и раку молочной железы. Средний возраст пациентов составляет 67,8 лет, мужчины болеют чаще (3,3% против 2,9% у женщин) [1].

Ранняя диагностика рака поджелудочной железы представляет собой трудную задачу, так как в большинстве случаев на начальных стадиях заболевание протекает бессимптомно. Радикальное хирургическое лечение возможно лишь у 15-20% больных [2], а показатели пятилетней выживаемости не превышают 10% [3]. Рутинных скрининговых мероприятий не существует, однако, систематические исследования опубликованных данных позволяют выявить увеличение частоты выполнения хирургических вмешательств и медианы выживаемости у пациентов, обследованных

по поводу предраковых заболеваний и относящихся к группам риска по данной патологии [4].

## Факторы риска и генетическая предрасположенность

Абсолютное большинство опухолей имеет спорадический характер, лишь 10% от числа выявленных злокачественных новообразований имеют генетическую обоснованность [5]. Мутации в генах BRCA 1 и 2, p16, ATM, STK11, PRSS1/PRSS2, SPINK1, PALB2 и системы неспаренных оснований ассоциируют с 5-7% случаев заболевания. Рак поджелудочной железы может являться составной частью таких наследственных синдромов как синдром Линча, наследственный рак молочной железы и яичников, Пейтца-Егерса, атаксии-телеангиэктазии, семейной многоочаговой меланомы и синдрома Ли-Фраумени [6].

Из модифицируемых факторов риска развития заболевания в первую очередь стоит отметить курение, которое повышает вероятность возникновения опухоли более чем в 2 раза. Сахарный диабет (вне зависимости от его типа) и хронический панкреатит связывают с развитием около 5% случаев злокачественных опухолей поджелудочной железы. Предполагают немаловажную роль хронических инфекций: *H. pylori*, гепатит В, ВИЧ-инфекция, однако, данный вопрос пока не до конца изучен. Избыточное потребление обработанного «красного» мяса, сливочного масла, алкоголя и недостаточный прием в пищу свежих овощей и фруктов, ожирение являются ненаслед-

Таблица 1.

### Модифицируемые факторы риска (ESMO clinical practice guidelines)

Table 1. Major non-genetic risk factors [5]<sup>a</sup>

Factor	Relative risk	Attributable fraction
Tobacco	2	11%–32%
<i>Helicobacter pylori</i> infection	1.5	4%–25%
Non-O-blood group	1.4	13%–19%
Diabetes mellitus	1.4–2.2	1%–16%
Obesity	1.2–1.5	3%–16%
Red meat intake	1.1–1.5	2%–9%
Heavy alcohol intake	1.1–1.5	9%
Low fruit and folate intake	0.5–1.0	<12%

<sup>a</sup> By permission of Oxford University Press on behalf of The International Epidemiological Association.

ственными факторами риска опухолевого поражения ПЖ [7], а последний еще и повышает риск летального исхода на 20-40% [8].

Длительный контакт с соединениями бензола, никеля, хрома, кремния и бензина относят к predisposing факторам развития карцином [9].

### Клинические проявления

К сожалению, клиническая картина большинства опухолей поджелудочной железы манифестирует уже при местнораспространенном или генерализованном процессе. Так для крупных образований головки поджелудочной железы в первую очередь характерен симптомокомплекс, связанный с обструкцией интрапанкреатической части холедоха, Вирсунгова протока, сдавлением просвета двенадцатиперстной кишки, прорастанием и сдавлением опухолью крупных нервных сплетений и магистральных сосудов. Локализация в теле и хвосте железы обуславливает менее выраженную клиническую картину, что является одной из причин более позднего обращения пациента за медицинской помощью и выявления онкологического заболевания уже в терминальной стадии. Поводом обратиться к врачу чаще всего являются следующие проявления болезни: постоянные нарастающие боли вверху живота, нередко сопряженные с такими же болями в спине; стойкое снижение аппетита, отвращение к пище, особенно мясной, тошнота, похудание. Важно учесть: возникновение тупых постоянных, нарастающих болей вверху живота и спине, равно как и других вышеназванных симптомов, если они обусловлены раком поджелудочной железы, не является ранним проявлением заболевания. Недостаточность эндокринной и экзокринной функции поджелудочной железы приводит к развитию стеатореи, креатореи и сахарного диабета [10].

Согласно международной гистологической классификации, все опухоли поджелудочной железы следует разделить на следующие группы:

- 1) Эпителиальные;
- 2) Нейроэндокринные;
- 3) Вторичные опухоли;
- 4) Лимфомы и мезенхимальные опухоли;
- 5) Тератомы.

### I. Эпителиальные опухоли поджелудочной железы

Эпителиальные опухоли делятся на: доброкачественные (ацинарная и серозная цистаденома), предзлокачественные изменения поджелудочной железы (PAN-in, IPNM различной степени дисплазии и муцинозно-кистозные опухоли), и наиболее крупная по морфологическому разнообразию группа злокачественных неоплазм, где подавляющее большинство форм представлено протоковой аденокарциномой (до 80%). Таким образом, данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в большей

степени отражают статистические закономерности, характерные для протоковой аденокарциномы [11]. Другие формы рака поджелудочной железы, такие как аденосквамозная карцинома и недифференцированный рак связаны с худшим прогнозом, ацинарно-клеточный рак наоборот имеет лучший прогноз [12].

### Диагностика

К сожалению, современная медицина не располагает методами ранней диагностики опухолей поджелудочной железы. Определение уровня концентрации СА 19-9 не показано для первичной диагностики рака поджелудочной железы. Повышение уровня этого биомаркера наблюдается у 80% пациентов с IV стадией заболевания [13]. Примечательно, что уровень СА 19-9 часто коррелирует с уровнем билирубина сыворотки и способен часто давать ложноположительный результат при наличии у пациента любых проявлений холестаза. СА 19-9 имеет существенное прогностическое значение, так концентрация свыше 500 ед./мл явно указывает на худший прогноз после операции [14].

Инструментальная диагностика направлена на установление стадии заболевания и выбора адекватной лечебной тактики. Стадирование заболевания осуществляется по системе TNM 8-ой редакции (2017 год).

### Первичная опухоль (T):

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Tis – карцинома in situ;

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль распространяется на чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию.

### Региональные лимфатические узлы (N):

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – наличие метастазов в 1-3 регионарных лимфоузлах;

N2 – наличие метастазов в 4 или более регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение минимум 15 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам относятся следующие панкреатические лимфоузлы:

Верхние – лимфоузлы выше головки и тела;

Таблица 2.

## Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	любая N	M0
III	T1-3	N2	M0
IV	любая T	любая N	M1

Нижние – лимфоузлы ниже головки и тела;

Передние – передние панкреатодуоденальные лимфоузлы, лимфоузлы вокруг общего желчного протока, проксимальные брыжеечные лимфоузлы;

Селезеночные – лимфоузлы, ворот селезенки и хвоста поджелудочной, железы для опухолей тела и хвоста;

Чревные – чревные лимфоузлы только для опухолей головки.

**Отдаленные метастазы (M):**

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – наличие отдаленных метастазов.

Группировка по стадиям отображена в таблице №2.

Основным диагностическим инструментом является **компьютерная томография** грудной клетки, брюшной полости и малого таза с обязательным выполнением сканирования в артериальную, венозную и отсроченную фазу. Данный метод позволяет не только исключить отдаленные метастазы, визуализировать первичную опухоль, оценить ее распространенность, но и определить взаимоотношение с магистральными сосудами целиакомезентериального

бассейна и близлежащими органами. На основании данных, полученных при КТ, производят оценку резектабельности первичной опухоли [15]. Следует

Таблица 3.

**Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы  
(критерии клиники M.D. Anderson)**

Сосуд	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; Нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более $180^\circ$
Чревный ствол / печеночная артерия	Не вовлечены	Вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Опухолевая инфильтрация и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола
Верхняя брыжеечная вена /воротная вена	Проходимы	Вовлечение короткого сегмента с неизменным сосудом выше и ниже; изолированное вовлечение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках КТ	Полная окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции

учитывать, что интервал между проведенным исследованием и операцией не должен составлять более 4 недель [16].

**МРТ** служит дополнительным инструментом визуализации, позволяющим дифференцировать кистозно-солидные изменения паренхимы поджелудочной железы, выявлять КТ-негативные вторичные изменения в печени и в сочетании с МР-холангиопанкреатографией сформулировать показания для дренирующих операций [17].

**ПЭТ-КТ** увеличивает чувствительность выявления отдаленных метастазов с 57% до 87% и показано у лиц с высокими рисками генерализованного процесса: погранично-резектабельная опухоль, высокий уровень СА 19-9, крупная первичная опухоль, обширная регионарная лимфаденопатия, выраженная клиническая картина заболевания [18].

**Эндоскопическое ультразвуковое исследование** используется для оценки резектабельности первичной опухоли, поражения регионарного лимфатического аппарата, определения степени инвазии в окружающие структуры. Неоспоримым преимуществом методики является возможность выполнения биопсии под УЗ-наведением не только первичной опухоли, но и регионарных и отдаленных лимфатических узлов, печени. Кроме того, нейролизис чревного сплетения может быть выполнен с помощью эндосонографии как метода визуализации [19]. ЭРХПГ относится к инвазивным способам визуализации желчевыводящей системы и общего панкреатического протока перед процедурой стентирования.

Диагностическая **лапароскопия** может быть показана в случае подозрения на наличие у пациента перитонеальной диссеминации, небольших размеров субкапсулярных метастазов в печени, по данным литературы позволяет избежать ненужной лапаротомии в 23% случаев [20]. Выявление при цитологическом исследовании перитонеального лаважа свободных опухолевых клеток трактуется как M1 (PER).

В случае отсутствия сомнений о злокачественном характере процесса по данным инструментальных методов обследования пациента – хирургическое лечение может быть выполнено без предварительного гистологического исследования. При планировании лекарственного лечения **морфологическая верификация** строго обязательна ввиду вероятности ложноположительных рентгенологических заключений, а также для исключения нейроэндокринных опухолей. Морфологическое подтверждение до лечения необходимо при резектабельной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с отдаленными метастазами. Подтверждение нейроэндокринной природы опухоли поджелудочной железы, в случае высоко- и умеренно-дифференцированной опухоли, позволит прибегнуть к хирургическому методу лечения на первом этапе в виде резекции поджелудочной железы, несмотря на отдаленные метастазы.

## Лечение

Исходя из опыта и результатов исследований, лечебные мероприятия могут быть следующими: радикальные, индукционные, паллиативные и симптоматические. Хирургический метод может быть единственным радикальным для аденокарцином поджелудочной железы, однако, как ранее уже упоминалось, он возможен лишь в 15-20% случаев. Адекватным объемом оперативного лечения для резектабельных опухолей головки поджелудочной железы является гастропанкреатодуоденальная резекция (открытая или лапароскопическая) со срочным гистологическим исследованием краев удаляемого препарата. Для опухолей, расположенных в теле и хвосте железы – корпорокаудальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией, в случае наличия мультицентрического варианта заболевания может быть рекомендована тотальная панкреатодуоденэктомия.

При погранично резектабельных опухолях лечение начинают с индукционной химиотерапии. Наиболее часто используемыми схемами лекарственного лечения, позволяющим достичь отрицательного края резекции, являются FOLFIRINOX, nab-паклитаксел-гемицитабин [21, 22]. В случае неэффективности лекарственного лечения возможно применение предоперационной химиолучевой терапии, однако, в настоящее время крупных РКИ, доказывающих ее эффективность, нет.

В случае, когда специализированное лечение не показано, следует предусмотреть мероприятия, направленные на купирование болевого синдрома, механической или смешанной желтухи, высокой тонкокишечной непроходимости. Высокую эффективность показали эндоскопические малоинвазивные методики установки стентов в просвет общего желчного протока, двенадцатиперстную кишку, блокаду чревного нервного сплетения под УЗ-контролем. С противоболевой целью также назначаются курсы лучевой терапии, наркотические анальгетики, аналоги соматостатина (октреотид), ферменты поджелудочной железы.

## II. Нейроэндокринные опухоли

Нейроэндокринные (НЭО) опухоли представляют собой нейроэндокринно фенотипированные неоплазии, продуцирующие нейропептиды, белковые гормональные комплексы [23, 24]. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) объединяются по локализации в ткани железы и включают такие новообразования как гастринома, инсулинома, ВИПома, глюкагонома и другие опухоли, характеризующиеся клиническими проявлениями специфической эндокринной гиперсекреции, а также гормонально неактивные неоплазии, склонные к метастазированию [24, 26, 40].

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы в современной онкологической практике являются

одними из наиболее распространенных эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. НЭО поджелудочной железы являются системным заболеванием с множеством вариантов течения [24, 26, 40].

Этиология в свете генетических причин данного заболевания остается малоизученной, и многие исследователи характеризуют развитие этих новообразований как спорадическое [26, 36, 40, 42].

Несмотря на большую исследовательскую работу, направленную на изучение проблемы нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, развитие генетических, молекулярно-биологических и биохимических технологий, это заболевание до сих пор остается со множеством спорных и неразрешенных задач в лечении [36, 42].

Источниками нейроэндокринных неоплазий являются локализованные в поджелудочной железе клетки диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС), продуцирующие нейропептиды, гормоны и различные биологически активные вещества. Основной группой гормонпродуцирующих элементов в поджелудочной железе являются островковые клетки (Лангерганса), характеризующиеся выработкой инсулина – В-клетки, глюкагона – А-клетки и соматостатина – D-клетки [24, 32, 41, 45]. Ортогопические нейроэндокринные опухоли локализируются в ткани поджелудочной железы и составляют до 80% всех НЭО, развивающихся из функционирующих гормонпродуцирующих клеток (инсулинома, глюкагонома, соматостатинома). Выделяются также эктопические НЭО, развивающиеся из отсутствующих в поджелудочной железе клеток (ВИПома, гастринома, карциноид) [25, 33, 34].

Патогенез развития нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, основанный на молекулярно-генетической теории опухолевого генеза, остается неизученным. Около 10% всех нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются частью наследственных синдромов эндокринных опухолей, таких как множественная эндокринная неоплазия 1 типа, болезнь Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз и других. 90% нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы являются спорадическими и детерминированы в частности потерей хромосомы 1, 3p, 6q, 11q, 17p или 22q и увеличением хромосомы 4 или 9q [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 37, 38, 39].

Большинство нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, в особенности представленных в наследственном синдроме множественных эндокринных опухолей 1-го типа, остаются неактивными в течение многих лет, но обладают выраженным злокачественным потенциалом [39, 41]. Опухоли малых размеров остаются стабильными многие годы и характеризуются медленным ростом. Без проведения специфической терапии большинство нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы разрастаются и в конечном итоге метастазируют

в печень [43, 45, 48]. Наиболее частой причиной летальных исходов у пациентов с НЭО ПЖ является именно метастатическое поражение печени [31, 57]. Предикторами неблагоприятного прогноза являются крупные размеры первичной опухоли, высокая степень злокачественности, наличие метастазов в лимфатических узлах и печени [31, 46].

В настоящее время существуют терминологические разногласия, обусловленные отсутствием единой классификации нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Большинство исследователей выделяют функционирующие и нефункционирующие опухоли в зависимости от гормональной гиперсекреции. Так выделяются: инсулинома (синдром гипогликемии), гастринома (пептический эрозивно-язвенный синдром), ВИПома (синдром диареи, гипокалиемии), глюкагонома (нарушение толерантности к глюкозе, стоматит), соматостатинома (гипергликемия, желчнокаменная болезнь, стеаторрея). Специфические синдромы у нефункционирующих опухолей отсутствуют. Как правило, клинические проявления характеризуются нелокализованной болью в животе. В большинстве случаев клинических наблюдений нефункционирующие опухоли, в особенности малых размеров, являются случайными находками [42, 45, 46, 47, 49, 50, 53].

#### Международная классификация НЭО ПЖ по ВОЗ (D. Klimstra и соавт., 2010)

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома;  
 Нейроэндокринная опухоль (NET);  
 NET G1;  
 NET G2;  
 Нефункционирующая NET G1, G2;  
 Нейроэндокринная карцинома (NEC);  
 Крупноклеточная NEC;  
 Мелкоклеточная NEC;  
 Серотонинпродуцирующая NET (карциноид);  
 Гастринома;  
 Глюкагонома;  
 Инсулинома;  
 Соматостатинома;  
 ВИПома.

#### Стадирование НЭО ПЖ по системе TNM по ENETS (G. Rindi и соавт., 2006)

Tx – Опухоль не может быть оценена;  
 T0 – Нет признаков первичной опухоли;  
 T1 – Опухоль ограничена железой и менее 2 см;  
 T2 – Опухоль ограничена железой и размером 2-4 см;  
 T3 – Опухоль ограничена железой и более 4 см или прорастает в двенадцатиперстную кишку или желчные протоки;  
 T4 – Опухоль распространяется на другие органы или магистральные сосуды;

Nx – Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0 – Нет метастазов в лимфоузлы;

N1 – Метастазы в регионарные лимфоузлы;

M0 – Нет отдаленных метастазов;

M1 – Выявляются отдаленные метастазы.

Различие между функционирующими и нефункционирующими неоплазиями основано на клинических проявлениях, разница в экспрессии гормонов между функционирующими и нефункционирующими опухолями отсутствует. Некоторые гормоны экспрессируются в нормальных островках (инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид), а другие гормоны (гастрин, вазоактивный полипептид (VIP), серотонин, адренокортикотропный гормон (АКТГ), паратироидный гормон (PTH), гормон высвобождения гормона роста (GHRH), гормон роста (GH), кальцитонин, грелин, человеческий хориогадотропин (hCG) и ренин), в нормальных условиях в островковых клетках не экспрессируются. При наличии небольшого опухолевого очага, экспрессирующего глюкагон, эта опухоль классифицируется как нефункционирующая, ввиду недостаточного уровня глюкагона, клинически способного проявиться в виде синдрома глюкагономы [31, 42, 48, 50, 53]. Профиль экспрессии гормонов каждой опухоли может со временем измениться. Довольно часто в клинической практике отмечается явление, когда изначально нефункционирующая нейроэндокринная опухоль ПЖ запускает синдром гормональной гиперсекреции [41, 50].

Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы остается затруднительной, поскольку в рутинной клинической практике довольно трудно выделить специфический синдром гормональной гиперсекреции, а нефункционирующие нейроэндокринные опухоли имеют неспецифичные симптомы [34, 40, 42]. Постановка диагноза должна включать биологическую природу опухоли, оценку степени злокачественности, определение первичных и метастатических опухолевых очагов, установление функциональности нейроэндокринной опухоли. При подозрении на синдром гормональной гиперсекреции проводится соответствующее биохимическое исследование для определения типа гормональной гиперсекреции с последующим осуществлением визуализации (проведение мультиспиральной компьютерной томографии, эндосонографии) и биопсии [40, 43, 46, 52, 54]. Если опухоли поджелудочной железы или печени случайно обнаруживаются при проведении методов лучевой диагностики, следует проводить перкутанную биопсию под ультразвуковым или КТ наведением, чтобы подтвердить наличие нейроэндокринной опухоли [52, 54]. Многие авторы рекомендуют проводить биохимическое исследование, даже если синдром гормональной гиперсекреции не имеет

клинических проявлений, а гиперсекретированные гормоны могут использоваться в качестве маркеров опухоли во время последующих обследований [35, 46, 50, 52]. Для оценки ткани поджелудочной железы, печени, визуализации или исключения метастатических очагов в лимфатических узлах и перитонеального канцероматоза применяется мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография брюшной полости и таза. Радиоизотопное исследование с октреотидом следует проводить для выявления тропных к соматостатину опухолей, не обнаруженных с помощью МСКТ или МРТ. ПЭТ обычно не показана, потому что большинство НЭО поджелудочной железы отрицательны; тем не менее, недавние исследования показали, что ПЭТ с октреотидом, маркированным галлием-68, чувствителен при обнаружении мелких и внепеченочных метастазов нейроэндокринных опухолей [52, 57]. Недостатком данного исследования являются дороговизна и отсутствие необходимой аппаратуры. Биопсия опухолевых очагов имеет решающее значение для диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, для предварительной оценки биологической природы опухоли и выполнения иммуоцитохимического исследования. В настоящее время лучшим предиктором исхода лечения является степень злокачественности нейроэндокринной опухоли [49, 54, 55].

Стратегия лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы за последние годы претерпела значительные изменения. Стал популярным так называемый «агрессивный» подход к лечению нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при соблюдении ряда условий: безопасности конкретного метода и проведении лечения в специализированном центре. «Агрессивный» подход к лечению НЭО ПЖ предполагает удаление первичных и метастатических опухолевых очагов [56]. До сих пор проспективных рандомизированных исследований эффективности, безопасности данного подхода к лечению не проводилось. Несмотря на это, большинство исследователей считают такой подход наиболее приемлемым. «Агрессивный» подход состоит из 4 компонентов: хирургия, локорегиональная терапия, системная терапия и контроль осложнений. Хирургическое удаление первичного опухолевого очага является единственным эффективным лечением, а хирургическое удаление метастазов нейроэндокринной опухоли в печени снижает секрецию гормонов функционирующими очагами [56, 57]. Локорегиональная терапия вторичных опухолевых очагов показана большинству пациентов с метастазами в печень. Микросферы из радиоактивного полимера, химиоэмболизация, радиочастотная абляция (РЧА), чрескожная криоабляция и микроволновая абляция успешно используются для лечения метастазов в печени. Аналоги соматостатина эффективны против функционирующих НЭО ПЖ, особенно против ВИПома и глюкагономы. Химио-

терапия показана при нейроэндокринных опухолях средней и высокой степени злокачественности. Темозоломид и капецитабин – пероральные препараты, применяемые у пациентов с быстро прогрессирующими нейроэндокринными опухолями. Цисплатин и 5-фторурацил подходят для лечения пациентов с опухолями высокой степени злокачественности [57].

### III. Вторичные опухоли

Метастатическое поражение поджелудочной железы является одним из наименее изученных вопросов современной панкреатологии. Частота их регистрации не превышает 4% от всех опухолей данной локализации [58]. Наиболее часто встречается метастатическое поражение поджелудочной железы первичным раком почки, при этом частота поражения составляет 0,25-3% от всех метастатических опухолей почки. После него в убывающем порядке следуют колоректальный рак, меланома, саркома и рак легких [59]. Прогноз жизни больных определяется гистогенезом первичной опухоли и распространенностью онкологического процесса.

Клинические проявления вторичных опухолей поджелудочной железы весьма скудны и неспецифичны. Необходимо учитывать, что все вторичные опухоли поджелудочной железы значительно реже приводят к клинически значимому стенозу главного панкреатического протока и общего желчного протока. Поэтому при наличии метастатической опухоли в головке поджелудочной железы расширения внепеченочных желчных протоков и главного панкреатического протока может не наблюдаться. Неравенство в прогнозе и лечении пациентов с первичными и вторичными опухолями поджелудочной железы, а также тот факт, что в отдельных случаях радикальную хирургическую резекцию можно рассматривать как лечение панкреатических метастазов с хорошей выживаемостью, подчеркивают важность раннего обнаружения и определения такой патологии для ин-

струментальных методов диагностики. Дифференциальная диагностика первичного рака поджелудочной железы и метастазов в поджелудочную железу рака иных локализаций должна опираться на следующие признаки. Метастазы рака почки в поджелудочной железе всегда более васкуляризованы и активнее накапливают контрастный препарат по сравнению с первичной опухолью. В этом отношении они больше похожи на первичные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Метастазы аденокарциномы иных локализаций (молочная железа, легкое, толстая кишка) проявляют аналогичные экзокринному раку поджелудочной железы КТ-признаки. При принятии решения об операции и выборе объема операции по поводу метастазов в поджелудочной железе необходимо учитывать: количество метастазов и их локализацию в поджелудочной железе, наличие внепанкреатических метастазов, продолжительность временного интервала между удалением первичной опухоли и выявлением метастазов в поджелудочной железе, функциональное состояние больного с позиции переносимости им резекции поджелудочной железы или тотальной панкреатэктомии. Роль энуклеации отдельных метастатических узлов в поджелудочной железе пока не определена.

Стоит упомянуть, что такие новообразования поджелудочной железы, как тератомы, лимфомы и мезенхимальные опухоли чрезвычайно редки и в мировой литературе представлены как казуистические случаи [60].

### Заключение

Таким образом, ранняя диагностика и успешное лечение пациентов с опухолевым поражением поджелудочной железы остается нерешенной и трудновыполнимой задачей. Именно поэтому в настоящее время разрабатываются новые протоколы скрининговых мероприятий и лекарственного лечения, в том числе с использованием иммунной и таргетной терапии.

### Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) // МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – М., – 2019. – 249 с.
2. Vincent A., Herman J., Schulick R., Hruban R.H., Goggins M. Pancreatic cancer// Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 607–620.
3. Society TAC. Key Statistics for Pancreatic Cancer. – [Электронный ресурс] –URL: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/about/key-statistics.html>.
4. Lu C., Xu C.F., Wan X.Y., Zbu H.T., Yu C.H., Li Y.M. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review// World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21(28) – P. 8678–8686.
5. Humphris J.L., Johns A.L., Simpson S.H., Cowley M.J., Pajic M., Chang D.K. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer// Cancer. – 2014. – Vol. 120(23) – P. 3669–3675.
6. Yeo T.P. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma// Semin Oncol. – 2015. – Vol. 42. – P. 8–18.



7. *Ilic M., Ilic I.* Epidemiology of pancreatic cancer// World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22(44). – P. 9694.
8. *Genkinger J.M., Kitabara C.M., Bernstein L., Berrington de Gonzalez A., Brotzman M., Elena J.W., Jacobs E.J.* Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies// Annals of Oncology. – 2015. – Vol. 26(11). – P. 2257–2266.
9. *Barone E., Corrado A., Gemignani F., Landi S.* Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update// Archives of Toxicology. – 2016. – Vol. 90(11). – P. 2617–2642.
10. *Gilliland T., Villafane-Ferriol N., Shab K., Shab R., Tran Cao H., Massarweb N., Van Buren G.* Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic// Cancer and Pancreatic Resection. Nutrients. – 2017. – Vol. 9(3). – P. 243.
11. *Risbi A., Goggins M., Wood L.D., Hruban R.H.* Pathological and Molecular Evaluation of Pancreatic Neoplasms// Seminars in Oncology. – 2015. – Vol. 42(1). – P. 28–39.
12. *Wisnoski N.C., Townsend C.M., Nealon W.H. Jr. et al.* 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma// Surgery. – 2008. – Vol. 144. – P. 141–148.
13. *Huang Z., Liu F.* Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis// Tumor Biology. – 2014. – Vol. 35(8). – P. 7459–7465.
14. *Berger A.C., Garcia M., Hoffman J.P., Regine W.F., Abrams R.A., Safran H., Willett C.G.* Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG 9704// Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26(36). – P. 5918–5922.
15. *Al-Hawary M.M., Francis I.R., Chari S.T. et al.* Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association// Radiology. – 2014. – Vol. 270. – P. 248–260.
16. *Raman S.P., Reddy S., Weiss M.J., Manos L.L., Cameron J.L., Zheng L., Wolfgang C.L.* Impact of the Time Interval Between MDCT Imaging and Surgery on the Accuracy of Identifying Metastatic Disease in Patients With Pancreatic Cancer// American Journal of Roentgenology. – 2015. – Vol. 204(1). – P. W37–W42.
17. *Vachiranubhap B., Kim Y.H., Balci N.C., Semelka R.C.* Magnetic Resonance Imaging of Adenocarcinoma of the Pancreas// Topics in Magnetic Resonance Imaging. – 2015. – Vol. 20(1). – P. 3–9.
18. *Rijkers A.P., Valkema R., Duivenvoorden H.J., van Eijck C.H.J.* Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis// European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2014. – Vol. 40(7). – P. 794–804.
19. *Nawaz H., Fan C.Y., Kloke J. et al.* Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis// JOP. – 2013. – Vol. 14. – P. 484–497.
20. *Allen V.B., Gurusamy K.S., Takwoingi Y., Kalia A., Davidson B.R.* Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer// Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013.
21. *Klaiber U., Leonhardt C.-S., Strobel O., Tjaden C., Hackert T., Neoptolemos J.P.* Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer// Langenbeck's Archives of Surgery. – 2018.
22. *Versteijne E., Vogel J.A., Besselink M.G., Busch O.R.C., Wilmink J.W., Daams J.G.* Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer// British Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 105(8). – P. 946–958.
23. *Massironi S., Sciola V., Peracchi M. et al.* Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system// World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – P. 5377–5384.
24. *Ehehalt F., Saeger H.D., Schmidt C.M. et al.* Neuroendocrine tumors of the pancreas// Oncologist. – 2009. – Vol. 14. – P. 456–467.
25. *Antonello D., Gobbo S., Corbo V. et al.* Update on the molecular pathogenesis of pancreatic tumors other than common ductal adenocarcinoma// Pancreatology. – 2009. – Vol. 9. – P. 25–33.
26. *Speel E.J., Scheidweiler A.F., Zhao J. et al.* Genetic evidence for early divergence of small functioning and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: gain of 9Q34 is an early event in insulinomas// Cancer Res. – 2009. – Vol. 61. – P. 5186–5192.
27. *Chung D.C., Smith A.P., Louis D.N. et al.* A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications// J Clin Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 404–410.
28. *Wild A., Langer P., Celik I. et al.* Chromosome 22q in pancreatic endocrine tumors: identification of a homozygous deletion and potential prognostic associations of allelic deletions// Eur J Endocrinol. – 2002. – Vol. 147. – P. 507–513.
29. *Beghelli S., Pelosi G., Zamboni G. et al.* Pancreatic endocrine tumours: evidence for a tumour suppressor pathogenesis and for a tumour suppressor gene on chromosome 17p// J Pathol. – 1998. – Vol. 186. – P. 41–50.
30. *Lobmann D.R., Funk A., Niedermeyer H.P. et al.* Identification of p53 gene mutations in gastrointestinal and pancreatic carcinoids by nonradioisotopic SSCA// Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol. – 1993. – Vol. 64. – P. 293–296.
31. *La Rosa S., Sessa F., Capella C. et al.* Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours// Virchows Archiv. – 1996. – Vol. 429. – P. 323–333.
32. *Chung D.C., Brown S.B., Graeme-Cook F. et al.* Overexpression of cyclin D1 occurs frequently in human pancreatic endocrine tumors// J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 4373–4378.
33. *Vortmeyer A.O., Huang S., Lubensky I. et al.* Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors// J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 1934–1938.

34. *Perren A., Anlauf M., Henopp T. et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1118–1128.
35. *Anlauf M., Perren A., Kloppel G.* Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: criteria, molecular concepts and clinical significance// *Pathobiology.* – 2007. – Vol. 74. – P. 279–284.
36. *Kloppel G., Anlauf M., Perren A.* Endocrine precursor lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors// *Endocr Pathol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 150–155.
37. *Thompson N.W., Lloyd R.V., Nishiyama R.H. et al.* MEN I pancreas: a histological and immunohistochemical study// *World J Surg.* – 1984. – Vol. 8. – P. 561–574.
38. *Lubensky I.A., Pack S., Ault D. et al.* Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease patients: histopathological and molecular genetic analysis// *Am J Pathol.* – 1998. – Vol. 153. – P. 223–231.
39. *Anlauf M., Perren A., Henopp T. et al.* Allelic deletion of the MEN1 gene in duodenal gastrin and somatostatin cell neoplasms and their precursor lesions// *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 637–644.
40. *Rindi G., Wiedenmann B.* Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights// *Nat Rev Endocrinol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 54–64.
41. *Pritchard D.M.* Pathogenesis of gastrinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1// *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 606–607.
42. *Kimura W., Kuroda A., Morioka Y.* Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases// *Dig Dis Sci.* – 1991. – Vol. 36. – P. 933–942.
43. *Sakurai A., Katai M., Yamashita K. et al.* Long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 1// *Endocr J.* – 2007. – Vol. 54. – P. 295–302.
44. *Davi M.V., Boninsegna L., Dalle Carbonare L. et al.* Presentation and outcome of pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome// *Neuroendocrinology.* – 2011. – Vol. 94. – P. 58–65.
45. *Peracchi M., Gebbia C., Basilisco G. et al.* Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids// *Eur J Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152. – P. 443–448.
46. *Schmitt A.M., Anlauf M., Rousson V. et al.* WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors// *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1677–1682.
47. *Mao C., el Attar A., Domenico D.R. et al.* Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world's literature// *Int J Pancreatol.* – 1998. – Vol. 23. – P. 153–164.
48. *Milanesi A., Yu R., Geller S.A. et al.* Concurrent primary hyperparathyroidism and humoral hypercalcemia of malignancy in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1// *Pancreas.* – 2011. – Vol. 40. – P. 634–637.
49. *Doga M., Bonadonna S., Burattin A. et al.* Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects// *Ann Oncol.* – 2001. – Vol. 2. – P. S89–S94.
50. *Miehle K., Tannapfel A., Lamesch P. et al.* Pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin production upon second recurrence// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 3731–3736.
51. *Sanduleanu S., De Bruie A., Stridsberg M. et al.* Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy// *Eur J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 31. – P. 802–811.
52. *Adams S., Baum R., Rink T. et al.* Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours// *Eur J Nucl Med.* – 1998. – Vol. 25. – P. 79–83.
53. *Klöppel G.* Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms// *Endocr Relat Cancer.* – 2011. – Vol. 18. – P. S1–S16. Suppl. 1.
54. *Kaklamanos M., Karoumpalis I., Salla C. et al.* Diagnostic accuracy and clinical significance of the fine needle aspiration Ki-67 labelling index in pancreatic endocrine tumours// *Endocr Relat Cancer.* – 2011. – Vol. 18. – P. L1–L3.
55. *Yu R.* Radiotherapy: radioactive somatostatin analog therapy against carcinoids// *Nat Rev Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 428–430.
56. *Ong S.L., Garcea G., Pollard C.A. et al.* A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome// *Pancreatol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 583–600.
57. *Konstantinidis I.T., Dursun A., Zheng H. et al.* Metastatic tumors in the pancreas in the modern era// *J Am Coll Surg.* – 2010. – Vol. 211. – P. 749–753.
58. *Ballarin R., Spaggiari M., Cautero N. et al.* Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art// *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(43). – P. 4747–4756.
59. *Sperti C., Moletta L., Patanè G.* Metastatic tumors to the pancreas: the role of surgery. *World J Gastrointest Oncol.* – 2014. – Vol. 6(10). – P. 381–392.
60. *Seki M., Ninomiya E., Aruga A. et al.* Image-diagnostic features of mature cystic teratomas of the pancreas: report on two cases difficult to diagnose preoperatively// *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2005. – Vol. 12. – P. 336–340.

## References

1. *Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). MNI OI named after P.A. Herzen, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. 2019. (In Russ)

2. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban R.H., Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011 May; 378: 607-620. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
3. Society TAC. Key Statistics for Pancreatic Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed at: 03.08.2020.
4. Lu C, Xu C.F., Wan X.Y., Zhu H.T., Yu C.H., Li Y.M. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul; 21(28): 8678-8686. doi: 10.3748/wjg.v21.i28.8678.
5. Humpbris J.L., Johns A.L., Simpson S.H., Cowley M.J., Pajic M., Chang D.K. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer*. 2014 Dec; 120(23): 3669-3675. doi: 10.1002/cncr.28863.
6. Yeo T.P. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol*. 2015 Feb; 42(1): 8-18. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.002.
7. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016 Nov 28; 22(44): 9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
8. Genkinger J.M., Kitabara C.M., Bernstein L., Berrington de Gonzalez A., Brotzman M., Elena J.W., Jacobs E.J. Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. 2015 Nov; 26(11): 2257-66. doi: 10.1093/annonc/mdv355.
9. Barone E., Corrado A., Gemignani F., Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. 2016 Nov; 90(11): 2617-2642. doi: 10.1007/s00204-016-1821-9.
10. Gilliland T., Villafane-Ferriol N., Shab K., Shab R., Tran Cao H., Massarweh N., Van Buren G. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients*. 2017 Mar 7; 9(3): 243. doi: 10.3390/nu9030243.
11. Rishi A., Goggins M., Wood L.D., Hruban R.H. Pathological and Molecular Evaluation of Pancreatic Neoplasms. *Seminars in Oncology*. 2015 Feb; 42(1): 28-39. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.004.
12. Wisnoski N.C., Townsend C.M., Nealon W.H. Jr. et al. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 2008 Aug; 144(2): 141-8. doi: 10.1016/j.surg.2008.03.006.
13. Huang Z., Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014 Aug; 35(8): 7459-65. doi: 10.1007/s13277-014-1995-9.
14. Berger A.C., Garcia M., Hoffman J.P., Regine W.F., Abrams R.A., Safran H., Willett C.G. Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG 9704. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Dec 20; 26(36): 5918-22. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6288.
15. Al-Hawary M.M., Francis I.R., Chari S.T. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014 Jan; 146(1): 291-304. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.004.
16. Raman S.P., Reddy S., Weiss M.J., Manos L.L., Cameron J.L., Zheng L., Wolfgang C.L. Impact of the Time Interval Between MDCT Imaging and Surgery on the Accuracy of Identifying Metastatic Disease in Patients With Pancreatic Cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2015 Jan; 204(1): W37-42. doi: 10.2214/AJR.13.12439.
17. Vachiranubhap B., Kim Y.H., Balci N.C., Semelka R.C. Magnetic Resonance Imaging of Adenocarcinoma of the Pancreas. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2009 Feb; 20(1): 3-9. doi: 10.1097/RMR.0b013e3181b48392.
18. Rijkers A.P., Valkema R., Duivenvoorden H.J., van Eijck C.H.J. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014 Jul; 40(7): 794-804. doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.016.
19. Nawaz H., Fan C.Y., Kloke J. et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP*. 2013 Sep 10; 14(5): 484-97. doi: 10.6092/1590-8577/1512.
20. Allen V.B., Gurusamy K.S., Takwoingi Y., Kalia A., Davidson B.R. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Jul; 7(7): CD009323. doi: 10.1002/14651858.CD009323.pub3.
21. Klaiber U., Leonhardt C.-S., Strobel O., Tjaden C., Hackert T., Neoptolemos J.P. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2018 Dec; 403(8): 917-932. doi: 10.1007/s00423-018-1724-8.
22. Versteijne E., Vogel J.A., Besselink M.G., Busch O.R.C., Wilmink J.W., Daams J.G. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*. 2018 Jul; 105(8): 946-958. doi: 10.1002/bjs.10870.
23. Massironi S., Sciola V., Peracchi M. et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep; 14(35): 5377-84. doi: 10.3748/wjg.14.5377.
24. Ebehalt F., Saeger H.D., Schmidt C.M. et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. 2009 May; 14(5): 456-67. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0259.
25. Antonello D., Gobbo S., Corbo V. et al. Update on the molecular pathogenesis of pancreatic tumors other than common ductal adenocarcinoma. *Pancreatol*. 2009 Dec; 9(1-2): 25-33. doi: 10.1159/000178872.
26. Speel E.J., Scheidweiler A.F., Zhao J. et al. Genetic evidence for early divergence of small functioning and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: gain of 9Q34 is an early event in insulinomas. *Cancer Res*. 2001 Jul; 61(13): 5186-5192.

27. *Chung D.C., Smith A.P., Louis D.N. et al.* A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications. *J Clin Invest.* 1997 Jul; 100(2): 404-10. doi: 10.1172/JCI119547.
28. *Wild A., Langer P., Celik I. et al.* Chromosome 22q in pancreatic endocrine tumors: identification of a homozygous deletion and potential prognostic associations of allelic deletions. *Eur J Endocrinol.* 2002 Oct; 147(4): 507-13. doi: 10.1530/eje.0.1470507.
29. *Beghelli S., Pelosi G., Zamboni G. et al.* Pancreatic endocrine tumours: evidence for a tumour suppressor pathogenesis and for a tumour suppressor gene on chromosome 17p. *J Pathol.* 1998 Sep; 186(1): 41-50. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199809)186:1<41::AID-PATH172>3.0.CO;2-L.
30. *Lobmann D.R., Funk A., Niedermeyer H.P. et al.* Identification of p53 gene mutations in gastrointestinal and pancreatic carcinoids by nonradioisotopic SSCA. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1993; 64(5): 293-296. doi: 10.1007/BF02915125.
31. *La Rosa S., Sessa F., Capella C. et al.* Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Archiv.* 1996 Dec; 429(6): 323-333. doi: 10.1007/BF00198436.
32. *Chung D.C., Brown S.B., Graeme-Cook F. et al.* Over expression of cyclin D1 occurs frequently in human pancreatic endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov; 85(11): 4373-8. doi: 10.1210/jcem.85.11.6937.
33. *Vortmeyer A.O., Huang S., Lubensky I. et al.* Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr; 89(4): 1934-8. doi:10.1210/jc.2003-031575.
34. *Perren A., Anlauf M., Henopp T. et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar; 92(3): 1118-28. doi: 10.1210/jc.2006-1944.
35. *Anlauf M., Perren A., Kloppel G.* Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: criteria, molecular concepts and clinical significance. *Pathobiology.* 2007; 74(5): 279-84. doi: 10.1159/000105810.
36. *Kloppel G., Anlauf M., Perren A.* Endocrine precursor lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol.* Fall 2007; 18(3): 150-155. doi: 10.1007/s12022-007-0025-5.
37. *Thompson N.W., Lloyd R.V., Nishiyama R.H. et al.* MEN I pancreas: a histological and immunohistochemical study. *World J Surg.* 1984 Aug; 8(4): 561-74. doi: 10.1007/BF01654938.
38. *Lubensky I.A., Pack S., Ault D. et al.* Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease patients: histopathological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 1998 Jul; 153(1): 223-31. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65563-0.
39. *Anlauf M., Perren A., Henopp T. et al.* Allelic deletion of the MEN1 gene in duodenal gastrin and somatostatin cell neoplasms and their precursor lesions. 2007 May; 56(5): 637-44. doi: 10.1136/gut.2006.108910.
40. *Rindi G., Wiedenmann B.* Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Aug; 8(1): 54-64. doi: 10.1038/nrendo.2011.120.
41. *Pritchard D.M.* Pathogenesis of gastrinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Gut.* 2007 May; 56(5): 606-607. doi: 10.1136/gut.2006.113985.
42. *Kimura W., Kuroda A., Morioka Y.* Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci.* 1991 Jul; 36(7): 933-942. doi: 10.1007/BF01297144.
43. *Sakurai A., Katai M., Yamashita K. et al.* Long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J.* 2007 Apr; 54(2): 295-302. doi: 10.1507/endocrj.k06-147.
44. *Davi M.V., Boninsegna L., Dalle Carbonare L. et al.* Presentation and outcome of pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Neuroendocrinology.* 2011 Apr; 94(1): 58-65. doi: 10.1159/000326164.
45. *Peracchi M., Gebbia C., Basilisco G. et al.* Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar; 152(3): 443-448. doi: 10.1530/eje.1.01862.
46. *Schmitt A.M., Anlauf M., Rousson V. et al.* WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol.* 2007 Nov; 31(11): 1677-1682. doi:10.1097/PAS.0b013e31805f675d.
47. *Mao C., el Attar A., Domenico D.R. et al.* Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world's literature. *Int J Pancreatol.* 1998 Apr; 23(2): 153-64. doi: 10.1385/IJGC:23:2:153.
48. *Milanesi A., Yu R., Geller S.A. et al.* Concurrent primary hyperparathyroidism and humoral hypercalcemia of malignancy in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Pancreas.* 2011 May; 40(4): 634-637. doi: 10.1097/MPA.0b013e318214f65e.
49. *Doga M., Bonadonna S., Burattin A. et al.* Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects. *Ann Oncol.* 2001; 12 Suppl 2: S89-94. doi: 10.1093/annonc/12.suppl\_2.s89.
50. *Mieble K., Tannapfel A., Lamesch P. et al.* Pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin production upon second recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89(8): 3731-3736. doi:10.1210/jc.2003-032164.
51. *Sanduleanu S., De Bruie A., Stridsberg M. et al.* Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest.* 2001 Sep; 31(9): 802-11. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00890.x.

52. Adams S., Baum R., Rink T. *et al.* Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med.* 1998 Jan; 25(1): 79-83. doi: 10.1007/s002590050197.
53. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2011 Oct; 18 Suppl 1: S1-16. doi: 10.1530/ERC-11-0013.
54. Kaklamanos M., Karoumpalis I., Salla C. *et al.* Diagnostic accuracy and clinical significance of the fine needle aspiration Ki-67 labelling index in pancreatic endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011 Oct; 18(6): L1-3. doi: 10.1530/ERC-10-0191.
55. Yu R. Radiotherapy: radioactive somatostatin analog therapy against carcinoids. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Aug; 6(8): 428-30. doi: 10.1038/nrendo.2010.94.
56. Ong S.L., Garcea G., Pollard C.A. *et al.* A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome. *Pancreatology.* 2009 Aug; 9(5): 583-600. doi: 10.1159/000212085.
57. Konstantinidis I.T., Dursun A., Zheng H. *et al.* Metastatic tumors in the pancreas in the modern era. *J Am Coll Surg.* 2010 Dec; 211(6): 749-753. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.017.
58. Ballarin R., Spaggiari M., Cautero N. *et al.* Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov; 17(43): 4747-4756. doi: 10.3748/wjg.v17.i43.4747.
59. Sperti C., Moletta L., Patanè G. Metastatic tumors to the pancreas: the role of surgery. *World J Gastrointest Oncol.* 2014 Oct; 6(10): 381-392. doi: 10.4251/wjgo.v6.i10.381.
60. Seki M., Ninomiya E., Aruga A. *et al.* Image-diagnostic features of mature cystic teratomas of the pancreas: report on two cases difficult to diagnose preoperatively. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005; 12(4): 336-340. doi: 10.1007/s00534-005-0994-z.