

Современные технологии в диагностике и лечении инсулиномы

А.А. КРИВКО*, акад. РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ, проф. Е.А. ТРОШИНА, акад. РАН и РАМН И.И. ДЕДОВ

Modern technologies for diagnostics and treatment of insulinoma

A.A. KRIVKO, G.A. MELNICHENKO, N.S. KUZNETSOV, E.A. TROSHINA, I.I. DEDOV

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Минздрава РФ, Москва

В обзоре представлены эпидемиология, клиническая картина, а также основные методы лабораторной и топической диагностики инсулином. Проведен сравнительный анализ данных отечественной и зарубежной литературы о чувствительности и специфичности различных методов топической диагностики, о послеоперационных осложнениях и летальности.

Ключевые слова: инсулинома, лабораторная и топическая диагностика инсулином, чувствительность и специфичность методов топической диагностики инсулином.

The present review is focused on epidemiology, clinical picture, and principal methods for laboratory and topical diagnostics of insulinomas. Results of the comparative analysis of Russian-language and foreign publications concerning sensitivity and specificity of various methods of topical diagnostics, postoperative complications and lethality from insulinomas are presented.

Key words: insulinoma, laboratory and topical diagnostics, sensitivity and specificity of various methods of topical diagnostics of insulinomas.

Инсулинома — это нейроэндокринная опухоль, в 95—99% случаев локализуемая в поджелудочной железе (ПЖ) и секретирующая инсулин. Инсулиномы — достаточно редкие опухоли, выявляющиеся с частотой 1—3 случая на 1 000 000 населения в год, но среди всех гормонально-активных опухолей ПЖ на их долю приходится 70—75% [1—5]. Приблизительно 10% инсулином мультицентричны и 5% ассоциированы с синдромом МЭН1 [4, 6, 7]. Инсулиномы чаще всего встречаются у лиц в возрасте 45—55 лет, однако описаны случаи у новорожденных и пожилых людей. Женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин [8].

Размеры описанных инсулином варьируют от 0,2 до >10 см в диаметре, но большинство инсулином имеют небольшие размеры. В 70% случаев их диаметр не превышает 1,5 см, чем и обусловлены трудности топической диагностики. Как правило, эта опухоль одиночная (солитарная), а множественные поражения выявляются не более чем у 15% больных. Более 90—95% инсулином доброкачественны на момент их выявления, и 95—100% могут быть излечены хирургическим путем [3, 4, 7]. Злокачественные инсулиномы встречаются в 5—10% случаев [9]. Менее 10% пациентов со злокачественными инсулиномами имеют метастазы в печени, и их средняя выживаемость составляет не более 2 лет [4]. Поставить диагноз злокачественной инсулиномы на операции можно только при массивной местной инвазии опухоли или наличии метастазов.

Клинические проявления инсулиномы обусловлены ее гормональной активностью [3, 4]. Повышенная секреция инсулина обусловлена не только

избыточным его синтезом в опухоли, но и нарушением регуляции функции β -клеток, не прекращающих высвобождать инсулин при низкой концентрации глюкозы в крови. В результате этого в кровь из печени поступает недостаточное количество глюкозы. Недостаточное снабжение мозга глюкозой является причиной активации симпатической нервной системы и увеличения содержания в крови катехоламинов, что клинически проявляется слабостью, потливостью, тахикардией, чувством тревоги, возбужденностью, тремором конечностей [3—5].

Гипогликемические симптомы могут быть сгруппированы в две группы. 1-я группа симптомов — результат нейрогликопении, включает головную боль, двоение в глазах, расплывчатость зрительных контуров, дезориентацию, головокружение, поведенческие отклонения, спутанность сознания, амнезию и редко — кому. 2-я группа симптомов — результат расстройств вегетативной системы, включает потливость, слабость, голод, тремор, тошноту, ощущение жара, страха, дрожи во всем теле [3, 4, 10].

Перечисленные симптомы в различных комбинациях встречаются у больных в 25—90% случаев. Неясная клиническая картина и недостаточная осведомленность многих клиницистов о симптомах этой болезни приводят к тому, что средняя продолжительность заболевания от появления первых его симптомов до постановки диагноза составляет 3—4 года, а в некоторых случаях достигает 10 лет. В первый год заболевания инсулиномы диагностируют менее чем в 10% случаев [3—5].

Фундаментом диагностики инсулиномы является триада Уиппла [4], которая включает:

— развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки вплоть до потери сознания;

— снижение во время приступа уровня глюкозы крови ($<2,2$ ммоль/л);

— быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или ее пероральным приемом.

Кроме того, проводится контрольный тест с 72-часовым голоданием, который является «золотым стандартом» диагностики инсулиномы; хотя некоторые исследователи считают адекватным тест с 48-часовым голоданием [3–5, 11, 12]. Данная проба основана на том, что у людей с гиперфункцией инсулярного аппарата при прекращении поступления углеводов с пищей развивается гипогликемия. Пациенту разрешают пить только воду. Определение уровня глюкозы в крови проводят вначале через 3 ч после последнего приема пищи, а впоследствии, по мере снижения уровня глюкозы в крови, интервалы между ее исследованием сокращаются до 0,5–1 ч. Развитие гипогликемической симптоматики со снижением уровня глюкозы до <2 ммоль/л, которая купируется введением раствора глюкозы, свидетельствует об органическом характере гиперинсулинизма. У 75% больных с инсулиномой проба с голоданием положительна в течение первых 24 ч. Когда при голодании появляются клинические проявления гипогликемии, а уровень глюкозы в плазме составляет $<2,2$ ммоль/л (<40 мг/дл), берут кровь для определения содержания инсулина, проинсулина, С-пептида. Отсутствие достаточного снижения уровня инсулина на фоне гипогликемии доказывает наличие автономной гиперпродукции инсулина [3–5, 11, 12].

Так как инсулиномы почти всегда локализируются в ПЖ ($1/3$ в головке, $1/3$ в теле и $1/3$ в хвосте) и, как правило, имеют небольшие размеры (82% — до 2 см, 47% — до 1 см), их топическая диагностика затруднена [3, 4, 13]. Поразительно широкий разброс данных топической диагностики между различными медицинскими центрами, очевидно, зависит от экспертного уровня специалистов и возможностей оборудования. До сих пор нет метода топической диагностики со 100% эффективностью. Любой предлагаемый топический алгоритм будет зависеть от стоимости, чувствительности метода, диагностических возможностей лечебного учреждения и экспертного уровня специалистов [4].

Такие традиционные методы визуализации очаговых образований ПЖ, как КТ и УЗИ, позволяют выявить инсулиному не более чем в 50% случаев, а при ее размере $<1,0$ см чувствительность методик снижается еще почти в 2 раза [14]. Так, по данным Ю.А. Морозова [15], чувствительность УЗИ составляет 33,8%, а КТ — 22,5%. В исследовании J. Svab и соавт. [16], включившем 60 пациентов с инсулиномами, оперированных в период с 1998 по 2000 г., чувствительность УЗИ составила 23%, а КТ — всего

4% [16]. В исследовании M. Machado и соавт. [14] чувствительность трансабдоминального УЗИ составила 30%, а КТ — 25%.

По данным последних проспективных исследований [17], чувствительность УЗИ и КТ составляет 30–80%. При этом КТ и УЗИ, как правило, выявляют метастазы в печени [3, 4, 7]. Так, J. Chung и соавт. [18] в 10-летнем исследовании, включившем 20 пациентов с инсулиномами (средний возраст 46,4 года), продемонстрировали высокую чувствительность как УЗИ, так и КТ, составившую 81,8 и 73,7% соответственно.

На сканограммах, полученных с помощью УЗИ, инсулиномы, как правило, имеют четкий контур, округлую или овальную форму, неоднородную гипопозхогенную структуру без выраженной капсулы. На компьютерных томограммах инсулинома представляет собой образование с четкими границами, деформирующее контуры ПЖ и имеющее повышенную плотность по сравнению с окружающей тканью железы [19].

В последние годы для определения локализации инсулином стали широко применять мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), эндоскопическое УЗИ (ЭндоУЗИ) и МРТ. В первые годы их применения информативность этих способов не превышала 75%, однако с течением времени стало возможным выявлять до 90% опухолей [20, 21].

МСКТ поджелудочной железы проводится с внутривенным контрастированием. Так как инсулиномы — это гиперваскуляризированные образования, они достаточно хорошо визуализируются как в артериальную, так и в венозную фазы. На сканограмме опухоль представляет собой гиперденсное образование с четкими контурами. Чувствительность этого метода для инсулинпродуцирующих опухолей составляет примерно 80% [4, 22]. Однако, по данным J. Botella Carretero и соавт. [23], чувствительность МСКТ является более высокой и достигает 100%.

Возможности ЭндоУЗИ в выявлении небольших дуоденальных опухолей оцениваются противоречиво [20, 22, 26]. Так, в исследовании M. Machado и соавт. [14] чувствительность ЭндоУЗИ составляла 27%. В более поздней работе H. Gouya и соавт. [27], включавшей 32 пациентов с инсулиномой, чувствительность ЭндоУЗИ являлась более высокой и составила 93,8%. В целом чувствительность ЭндоУЗИ в выявлении инсулином ПЖ, по данным мировой литературы [28, 29], колеблется от 72 до 94%.

ЭндоУЗИ является методом выбора в случаях неинформативности неинвазивных методов диагностики [4]. Кроме того, ЭндоУЗИ помогает оценить возможность энуклеации опухоли и расстояние между опухолью и вирсунговым протоком. ЭндоУЗИ демонстрирует лучшую чувствительность/специфичность при панкреатических локализациях опухоли, чем при экстрапанкреатических, а также при локали-

зации опухоли в головке и теле ПЖ. Так, в исследовании J. Ardengh и соавт. [30], включавшем 12 пациентов с инсулиномой, чувствительность ЭндоУЗИ составила 83,3%. При этом опухоли, локализовавшиеся в головке и теле ПЖ, были обнаружены у всех пациентов, но локализованные в хвосте выявлялись только в 50% случаев. В более позднем исследовании этого автора [31], проведенном на большем клиническом материале (30 пациентов), были получены аналогичные результаты: общая чувствительность ЭндоУЗИ составила 86,6%, чувствительность в отношении опухолей головки и тела ПЖ — 100%, а в отношении опухолей хвоста — 55,5%.

МРТ в диагностике инсулиномы не получила широкого распространения. Это связано с невысокой чувствительностью этого метода при его высокой стоимости. Кроме того, применение МРТ ограничивают артефакты, связанные с движением и дыханием пациента. МРТ может быть использована у пациентов с аллергической реакцией на йодсодержащие контрасты, у больных с почечной недостаточностью, а также в случаях, когда требуется исследование с низкой лучевой нагрузкой. При этом, по данным разных исследователей [32], чувствительность МРТ составляет 55—90%. Однако существуют исследования [33], демонстрирующие большую специфичность МРТ, чем МСКТ (98% против 89%).

В топической диагностике инсулиномы также может быть применен артериально стимулированный забор крови (АСЗК). АСЗК выполняется одновременно с селективной ангиографией ПЖ (контраст поочередно вводится в гастродуоденальную, селезеночную, верхнюю брыжеечную артерии). Метод основан на повышении уровня инсулина в периферической крови в ответ на внутриартериальное введение глюконата кальция. Достоверным в плане определения места расположения инсулиномы считается повышение уровня иммунореактивного инсулина после стимуляции соответствующей зоны ПЖ более чем в 2 раза. По данным ряда авторов [19, 34], чувствительность метода довольно велика и колеблется от 88 до 100%. Трудности в интерпретации результатов АСЗК связаны с особенностями кровоснабжения опухоли из бассейнов двух артерий, а также с низкой гормональной активностью образования. Размер опухоли не оказывает влияния на диагностические возможности метода [34]. Технические сложности, связанные с ангиографией, и сопоставимая с другими методиками диагностическая ценность заставляют клиницистов прибегать к более доступным методам диагностики. Однако необходимо обратить внимание на возможности АСЗК в диагностике микроаденоматоза и гиперплазии эндокринных клеток ПЖ, при которых выделить зону поражения ПЖ с помощью обычных методов довольно трудно [19].

К сожалению, любые предоперационные исследования не позволяют абсолютно достоверно опре-

делить локализацию инсулиномы, что делает необходимым поиск опухоли во время хирургического вмешательства. Неудача дооперационного исследования при уверенности в органическом характере гиперинсулинизма не должна являться основанием для отказа от операции, во время которой и проводится окончательный поиск опухоли и решается вопрос о целесообразности и объеме оперативного вмешательства. Более того, некоторые авторы [14] рекомендуют не использовать в дооперационном периоде дорогостоящие инструментальные методы, если органическая природа гипогликемии подтверждается лабораторными тестами.

Для точного определения локализации опухоли и коррекции хирургической тактики проводятся пальпация и интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) ПЖ. ИОУЗИ должно рутинно использоваться при оценке всех панкреатических изменений [4, 17]. Это исследование, применяемое в последние годы, позволяет выявить инсулиному в 95—100% случаев [2, 14]. ИОУЗИ помогает не только определить расположение опухоли, но и выбрать оптимальный метод операции и доступ к опухоли для ее энуклеации. В исследовании Н.М. Кузина и А.В. Егорова [19] ИОУЗИ было произведено у 55 пациентов, и это дало возможность во всех случаях либо выявить, либо исключить инсулиному. Чувствительность ИОУЗИ составила 100%, а специфичность — 98,7%. При инсулиномах ИОУЗИ выявляет округлое гипоэхогенное образование, видимое в двух проекциях и четко отграниченное от окружающей ткани.

ИОУЗИ менее информативно при локализации инсулином в головке и крючковидном отростке ПЖ [14].

В исследовании, проводившемся с 1990 по 2008 г. и включавшем 17 пациентов с инсулиномами, 88% опухолей были выявлены интраоперационно при помощи ИОУЗИ и интраоперационной пальпации. Ни одному из пациентов не потребовалась слепая резекция ПЖ или реоперация из-за сложностей в топической локализации инсулиномы [35].

При анализе 31 случая инсулином (средний возраст пациентов — 38,4 года, 16 мужчин) за 13-летний период (1992—2005 гг.) чувствительность пальпации ПЖ и ИОУЗИ составила соответственно 76 и 92% [36].

В исследовании D. Andronesi и соавт. [37], проводившемся с 1986 по 2009 г. и включавшем 16 пациентов с инсулиномами, продемонстрирована еще большая чувствительность этих методов. Так, чувствительность ИОУЗИ как единственного метода диагностики составила 93%, а комбинация ИОУЗИ и интраоперационной пальпации ПЖ достигала 100%. M. Machado и соавт. [14] получили сходные данные: интраоперационная пальпация локализовала опухоли в 98,2% случаев, а в сочетании с ИОУЗИ позволяла выявить все новообразования.

Высокая чувствительность ИОУЗИ, по мнению ряда авторов, делает ненужной дооперационную то-

пическую диагностику инсулином. Этого мнения придерживается, в частности, Т. Bottger [38], который объясняет свою позицию тем, что причиной гиперинсулинизма в 80—90% случаев являются одиночные инсулиномы; интраоперационно 87,5% из них пальпируется, 83% выявляется при помощи ИОУЗИ, а при комбинации обоих методов возможно достичь 97% выявления одиночных инсулином.

После установления органической природы заболевания и топической диагностики инсулиномы возникает вопрос о выборе метода лечения. Единственным методом радикального лечения инсулиномы является хирургический. Так как инсулинома отличается низкой частотой злокачественности, операция приводит к излечению (примерно в 90% случаев) [3, 4, 7, 24]. При этом число послеоперационных осложнений колеблется от 25 до 70%, а летальность — от 1,9 до 12% [9, 39]. Многие хирурги [9] отмечают неплохие результаты при радикальном лечении даже злокачественных инсулином: 5-летняя выживаемость превышает 50—60%.

Поскольку подавляющее большинство пациентов с инсулиномой излечиваются хирургически, медикаментозное лечение используется в предоперационном периоде для контроля гликемии, а также у неоперабельных пациентов с распространенными метастазами или при отказе больного от операции [3, 4, 7].

Только у части больных контроль гликемией успешно достигается применением октреотида и лантреотида, поскольку рецепторы, связывающиеся с этими препаратами, экспрессируются менее чем в 40% инсулином [40]. Диазоксид, снижающий секрецию инсулина β -клетками ПЖ, также может применяться как средство поддержания нормогликемии при гиперинсулинизме. Препарат назначается в дозе 50—300 мг/сут с возможным увеличением дозы до 600 мг/сут [3, 4]. Побочными эффектами являются отеки, увеличение массы тела, почечная недостаточность и гирсутизм. В недавних исследованиях [5] на небольшом числе случаев злокачественных инсулином продемонстрирована эффективность ингибиторов mTOR-киназы (эверолимус, рапамицин) в контроле секреции инсулина и гипогликемии.

Для купирования гипогликемий можно использовать глюкокортикоиды. Гипергликемизирующий эффект глюкокортикоидов достигается за счет контринсулярного действия и проявляется при применении больших доз препаратов. Однако они дают кратковременный эффект, а парентеральный способ применения большинства таких препаратов ограничивает их использование. Начальная суточная доза препарата должна быть эквивалентна 15—20 мг преднизона; при необходимости дозу увеличивают. При отсутствии эффекта от 60—80 мг дозу быстро снижают до полной отмены препарата [19].

При хирургическом лечении инсулиномы операцией выбора является ее энуклеация [2, 14, 41]. При

этом возможно использовать лапароскопический доступ, если топически опухоль диагностирована на предоперационном этапе [7, 24]. Дистальной резекции ПЖ отдается предпочтение при расположении опухоли в глубине ткани тела и хвоста органа, а также в непосредственной близости от протока ПЖ и селезеночных сосудов и при наличии множественных инсулином. При четком предоперационном топическом диагнозе инсулиномы в теле или хвосте ПЖ может быть выполнена лапароскопическая энуклеация или резекция [7, 17, 24]. При локализации новообразования в глубине ткани головки и особенно крючковидного отростка может быть рассмотрен вопрос о выполнении панкреатодуоденальной резекции, хотя к этому оперативному вмешательству при доброкачественных опухолях нужно подходить строго индивидуально, учитывая его большую травматичность. Экспресс-метод определения уровня инсулина в крови позволяет определить полноту удаления всех инсулином и достаточность объема резекции при диффузных поражениях ПЖ [42].

Для корректной диагностики и точного классифицирования по критериям ВОЗ и TNM все удаленные инсулиномы в обязательном порядке должны подвергаться макро- и микроскопическому исследованию [43]. Обязательно определение митотического индекса и индекса пролиферации Ki67 с целью оценки злокачественности. Наличие злокачественной опухоли является показанием к выполнению дистальной резекции ПЖ или панкреатодуоденальной резекции [19].

По мнению зарубежных исследователей [5, 6, 17, 44], в любых ситуациях нет необходимости в лимфаденэктомии; у небольшого числа больных с подозрением на злокачественную инсулиному или рецидив показано прицельное лечение местного рецидива и/или печеночных метастазов. В случае, когда инсулинома не найдена ни пред-, ни интраоперационно — «слепая» резекция не рекомендуется [5, 6, 17, 44].

В послеоперационном периоде почти у половины больных с инсулиномой отмечаются осложнения [2, 8]. Послеоперационная летальность обычно составляет 0—6%, хотя может достигать и 11—12% [2, 8, 40]. Послеоперационные осложнения приводят к необходимости в 6,4—8% случаев прибегать к релапаротомии [2, 8, 14]. J. Norton и соавт. [41] сообщают о 17% случаев релапаротомии в связи с послеоперационным панкреонекрозом. При повторных оперативных вмешательствах летальность возрастает в 2—3 раза [5, 40].

В структуре послеоперационных осложнений основное место занимают различные формы деструктивного панкреатита, нередко с исходом в абсцесс брюшной полости или забрюшинной клетчатки, наружный панкреатический свищ, псевдокиста ПЖ и перитонит. К снижению частоты послеоперационных осложнений в 1,5—2 раза, по мнению ряда хи-

рургов [2, 14], приводят точная дооперационная топическая диагностика опухоли, применение в ходе интраоперационной ревизии ИОУЗИ и профилактика послеоперационного панкреатита, а также более широкое внедрение дистальных резекций ПЖ.

В исследовании Y. Zhao и соавт. [7], включавшем 292 пациента, которым было проведено 320 операций (энуклеация являлась операцией выбора), свищи ПЖ являлись наиболее частыми осложнениями — 14,4%. Это подтверждается и данными F. Arodasa-Togrez и соавт. [45], которые наблюдали развитие свищей ПЖ при обследовании 20 больных, прооперированных с 1986 по 2004 г. При этом летальных исходов не отмечалось.

Ухудшают прогноз послеоперационного течения и приводят к большей летальности следующие факторы: отсутствие точной топической диагностики опухоли до операции, проведение интраоперационной ревизии без применения ИОУЗИ, локализация инсулиномы в глубине ткани железы при выполнении ее эксцизии или энуклеации; сопутствующее выраженное ожирение [1].

Хорошим результатом хирургического лечения инсулиномы считается исчезновение симптомов гипогликемии с нормализацией уровней глюкозы и ИРИ в крови. В исследовании X. Chen и соавт. [46], включавшем 74 пациента с инсулиномами (37 мужчин и 37 женщин, средний возраст 41 год), прооперированных с 1967 по 2001 г., было показано, что у 88,5% пациентов гликемия нормализовалась в первые 30 мин после операции, у оставшихся — в течение 2 ч. У 97,3% пациентов отмечалась временная гипергликемия, нормализовавшаяся в течение недели. У большинства пациентов нормализуются масса тела, повышаются работоспособность и память. Однако примерно у 10% больных и после операции остаются проявления энцефалопатии той или иной

степени. Это связано с длительно существующей до операции гипогликемией и часто — с необратимыми изменениями в клетках коры больших полушарий. Таким образом, чем раньше удастся диагностировать органический гиперинсулинизм, выявить его причину и произвести оперативное вмешательство, тем лучше отдаленные результаты лечения [1].

Контрольное наблюдение осуществляется через 3—6 мес после операции при спорадических инсулиномах, затем — только при рецидиве симптоматики [47].

В отдаленные сроки после удаления доброкачественных инсулином рецидивы гипогликемии появляются не более чем в 4—7% случаев, причем, как правило, более чем через 5 лет после первой операции [9, 38]. Гипогликемия в данных случаях не является проявлением истинного рецидива инсулиномы, а связана с появлением новой опухоли, причем нередко локализуемой в другом отделе ПЖ.

В заключение следует отметить, что при своевременной диагностированной доброкачественной инсулиноме ее прогноз как для жизни, так и для социальной реабилитации является вполне благоприятным. При злокачественных инсулиномах полноценное хирургическое вмешательство избавляет пациентов от клинических проявлений болезни и значительно продлевает их жизнь. Во всех случаях в основе эффективного лечения заболевания лежит точная топическая диагностика инсулиномы, которая основывается на применении современных методов визуализации. В последние годы с расширением диагностических возможностей МСКТ и УЗИ, а также появлением новых инструментальных методов, таких как ЭндоУЗИ, появилась возможность визуализации опухоли диаметром менее 1 см, что привело к увеличению числа пациентов с выявленными инсулинпродуцирующими опухолями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимов В.М., Калинин А.П. Некоторые аспекты диагностики и лечения органического гиперинсулинизма. Клин мед 1991; 3: 102—106.
2. Boukhman M.P., Karam J.H., Saver J., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Insulinoma-Experience from 1950 to 1965. West J Med 1998; 169: 98—104.
3. Guettier J.M., Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. Exp Rev Endocrinol Metabol 2010; 5: 217—227.
4. de Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. ENETS Guidelines 2007; 6—20.
5. Kulke M.H., Anthony L.B., Bushnell D.L., de Herder W.W., Goldsmith S.J., Klimstra D.S., Marx S.J., Pasieka J.L., Pommier R.F., Yao J.C., Jensen R.T. NANETS Treatment Guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas 2010; 39: 735—752.
6. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham D.B., Norton J.A. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. Cancer 2008; 113: Suppl: 1807—1843.
7. Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P., Cong L., Dai M.H., Liao Q., Cai L.X. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. J Surg Oncol 2011; 103: 169—174.
8. Rothmund M., Angelini L., Brunt M.L., Farndon J.R., Geelhoed G., Grama D., Herfarth C., Kaplan E.L., Largiader F., Morino F., Peiper H.J., Proye C., Roher H.D., Ruckert K., Kummerle F., Thompson N.W., van Heerden J.A. Surgery for benign insulinoma; an international review. World J Surg 1990; 14: 393—399.
9. Soga J., Yakuwa Y., Osaka M. Insulinoma/hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series. J Exp Clin Cancer Res 1998; 17: 4: 379—388.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. 2-е изд. М 2009.
11. O'Toole D., Grossman A., Gross D., Fave G.D., Barkmanova J., O'Connor J., Pape U.F., Plockinger U. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology 2009; 90: 194—202.
12. Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.R., Caplin M., O'Dorisio T.M., Wiseman G.A., Coppola D., Go L.W. NANETS consensus

- guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39: 713–734.
13. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010; 37: 594–618.
 14. 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.
 15. Морозов Ю.А. Сравнительная оценка информативности различных дооперационных методов топической диагностики при инсулиномах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1998.
 16. Svab J., Peskova M., Krusina L., Skrha J., Sindelka G. Personal experience with surgical treatment of insulinoma. *Rozhl Chir* 2001; 80: 2: 77–81.
 17. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E., Ramage J.K., Steinmuller T., Lewington V., Scarpa A., Sundin A., Perren A., Gross D., O'Connor J.M., Pauwels S., Kloppel G. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–182.
 18. Chung J.C., Choi S.H., Jo S.H., Heo J.S., Choi D.W., Kim Y.I. Localization and surgical treatment of the pancreatic insulinomas. *ANZ J Surg* 2006; 76: 12: 1051–1055.
 19. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство. М: Медицина 2001.
 20. Proye C., Mahaux P., Pattou K., Filoche B., Godchaux J.M., Maunoury V., Palazzo L., Hugh D., Lefebvre J., Paris J.C. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery*. 1998; 124: 6: 1134–1143.
 21. Zimmer T., Ziegler K., Liehr R.M., Stölzel U., Riecken E.O., Wiedenmann B. Endosonography of Neuroendocrine Tumors of the Stomach, Duodenum, and Pancreas. *Ann NY Acad Sci* 1994–1995; 733: 425–437.
 22. Нейроэндокринные опухоли. Руководство для врачей. Под ред. М. Caplin, L. Kvols. 2010; 115–117, 122–129, 206, 212.
 23. Botella Carretero J.I., Valero Gonzalez M.A., Lahera Vargas M., Arechaga A., de Juan A., Varela Da Costa C., Sancho J. Diagnostic localization of insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia monitoring. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 6: 201–204.
 24. Espana-Gomez M.N., Velazquez-Fernandez D., Bezaury P., Sierra M., Pantoja J.P., Herrera M.F. Pancreatic insulinoma: a surgical experience. *World J Surg* 2009; 33: 1966–1970.
 25. Popovici A., Petca A., Grigoriu M., Nica A. Insulinomas-nesidioblastomas. Clinical experience. *Chirurgia (Bucur)* 1997; 92: 6: 387–397.
 26. Ticmeanu F., Simion S., Croitoru A., Mastalier B., Angelescu M., Seicaru T. Pancreatic insulinomas. *Chirurgia (Bucur)* 2001; 96: 3: 277–280.
 27. Gouya H., Vignaux O., Augui J., Dousset B., Palazzo L., Louvel A., Chaussade S., Legmann P. CT, Endoscopic Sonography, and a Combined Protocol for Preoperative Evaluation of Pancreatic Insulinomas. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 987–992.
 28. Ambacher T., Kasperk R., Schumpelick V. Rational preoperative diagnosis of insulinoma. *Chirurgia* 1999; 70: 3: 298–301.
 29. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L., de Herder W.W., Kaltsas G., Komminoth P., Scoazec J.Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes, and Barcelona Consensus Conference participants *Neuroendocrinology* 2012; 95: 2: 98–119.
 30. Ardengh J.C., Rosenbaum P., Ganc A.J., Goldenberg A., Lobo E.J., Malheiros E.A., Rahal F., Ferrari A.P. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 5: 552–555.
 31. Ardengh J.C., Valiati L.H., Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Rev Ass Med Bras* 2004; 50: 2: 167–171.
 32. Эндокринная хирургия. Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. М 2011.
 33. CT and MRI of the whole body. Eds. J.R. Haaga, V.S. Dogra, M. Forsting, R.C. Gilkeson, H.K. Ha, M. Sundaram 5 ed. 2003; 1637–1646.
 34. Baba Y., Miyazono N., Nakajo M., Kanetsuki I., Nishi H., Inoue H. Localization of insulinomas: Comparison of conventional arterial stimulation with venous sampling (ASVS) and superselective ASVS. *Acta Radiol* 2000; 41: 172–177.
 35. Goh B.K., Ooi L.L., Cheow P.C., Tan Y.M., Ong H.S., Chung Y.F., Chow P.K., Wong W.K., Soo K.C. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 6: 1071–1077.
 36. Jyotsna V.P., Rangel N., Pal S., Seith A., Sahni P., Ammini A.C. Insulinoma: Diagnosis and surgical treatment. Retrospective analysis of 31 cases. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 5: 244–247.
 37. Andronesi A., Tonea A., Andrei S., Herlea V., Lupescu I., Ionescu-Targoviste C., Coculescu M., Fica S., Ionescu M., Gheorghe C., Popescu I. Insulinoma of the pancreas: analysis of a clinical series of 30 cases. *Chirurgia (Bucur)* 2009; 104: 6: 675–685.
 38. Bottger T. Surgical treatment and outcome in insulinoma. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 4: 273–278.
 39. Phan G.Q., Yeo C.J., Hruban R.H., Lillemo K.D., Pitt H.A., Cameron J.L. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 5: 472–482.
 40. Vezzosi D., Bennet A., Rochaix P., Courbon F., Selves J., Pradere B., Buscail L., Susini C., Caron P. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-ss2A and anti-ss25 antibodies. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 757–767.
 41. Norton J.A., Shawker T.H., Doppman J.L., Miller D.L., Fraker D.L., Cromack D.T., Gorden P., Jensen R.T. Localization and surgical treatment of occult insulinomas. *Ann Surg Oncol* 1990; 212: 615.
 42. Gin H., Catargi B., Rigalleau V., Rullier E., Roger P., Tabarin A. Experience with the Biostator for diagnosis and assisted surgery of 21 insulinomas. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 4: 371–377.
 43. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D., Lloyd R.V., Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707–712.
 44. Tonelli F., Fratini G., Nesi G., Tommasi M.S., Batignani G., Falchetti A., Brandi M.L. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg Oncol* 2006; 244: 61–70.
 45. Apodaca-Torrez F.R., Trivino T., Lobo E.J., Goldenberg A., Benvenuto M.R., Ardengh J.C. Pancreatic insulinomas. *Circulat Esp* 2006; 80: 1: 3–8.
 46. Chen X., Cai W.Y., Yang W.P., Li H.W. Pancreatic insulinomas: diagnosis and surgical treatment of 74 patients. *Hepatobil Pancreat Dis Intern* 2002; 1: 3: 458–461.
 47. Khasraw M., Gill A., Harrington T., Pavlakis N., Modlin I. Management of advanced neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 838–847.