

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Старков Ю. Г.¹, Солоднина Е. Н.¹, Егоров А. В.², Шишин К. В.¹, Новожилова А. В.¹, Курушкина Н. А.¹

¹ Институт хирургии имени А. В. Вишневского Минздравсоцразвития, Москва

² Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

Старков Юрий Геннадьевич

115998, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

E-mail: ystarkov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты обследования и лечения 30 пациентов с подозрением на нейроэндокринные новообразования (НЭО) поджелудочной железы за период 2007–2010 гг. В 22 случаях были выявлены солитарные опухоли поджелудочной железы и в 4 наблюдениях — множественные. Функционирующие НЭО были выявлены в 19 наблюдениях, нефункционирующие — в 7. Основной задачей эндосонографии являлась дифференциальная диагностика НЭО с аденокарциномой и хроническим панкреатитом, а также топическая диагностика малых опухолей, недоступных визуализации другими лучевыми методами. Среди 27 оперированных больных НЭО подтвердились у 26. В 1 наблюдении была выявлена аденокарцинома. Эндосонография при функционирующих НЭО является приоритетным методом диагностики, имеющим наиболее высокую чувствительность, специфичность и точность среди всех современных лучевых методов диагностики.

SUMMARY

In this article presented results of examination and treatment of 30 patients with suspected neuroendocrine tumors (NEO) of the pancreas during the period from 2007 to 2010. In the 22 cases were identified solitary pancreatic tumor, and 4 observations — multiple. Functioning NEO were detected in 19 observations, dysfunctional — 7. The main objective of endosonography was a differential diagnosis of NEO with adenocarcinoma and chronic pancreatitis, as well as the topical diagnosis of small tumors that are inaccessible by other imaging beam method. Among the 27 patients operated on NEO confirmed in 26. In 1 case was revealed adenocarcinoma. Endosonography in NEO-functioning method of diagnosis is a priority, having the highest sensitivity, specificity and accuracy among all modern radiological methods of diagnosis.

Нейроэндокринные опухоли — это гетерогенная группа эпителиальных опухолей с эндокринно-клеточной дифференцировкой клеток и наличием у них ряда антигенов нервной ткани, характеризующиеся способностью продуцировать нейрон-специфические полипептидные гормоны и биогенные амины. Эти опухоли относятся к редким заболеваниям, составляя менее 2% опухолей пищеварительного тракта [3]. По данным различных авторов, они встречаются с частотой 10–15 наблюдений на один миллион населения [6; 8; 10]. Самой частой локализацией нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы является поджелудочная железа, на долю которой приходится до 70–80% новообразований [1], что составляет около 10%

всех опухолей этого органа. Помимо солитарных опухолей, нейроэндокринные образования поджелудочной железы нередко являются проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии, при которой они выявляются в 15–60% наблюдений [7; 11].

Большинство нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (70–85%), по данным разных авторов, являются гормонально активными (функционирующими). Наиболее часто встречаются инсулиномы (60%) и гастриномы (20%). Другие опухоли, такие как глюкагономы, соматостатиномы, ВИПомы, панкреатические полипептидомы, выявляются гораздо реже [1; 14]. 15–30% опухолей являются гормонально неактивными

(нефункционирующими). Это название во многом условно, так как отражает отсутствие ярких характерных клинических симптомов заболевания, что может быть обусловлено продукцией гормона в небольших количествах или синтезом неполноценного гормона, не обладающего функциональной активностью или подвергающегося быстрому разрушению [2]. Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли, по мнению многих исследователей, имеют худший прогноз по сравнению с функционирующими. Вероятно, это связано с выявлением таких опухолей на более поздних стадиях [5; 13]. Это заставляет хирургов и врачей-диагностов внимательнее относиться к проблеме своевременного выявления нейроэндокринных опухолей.

По мнению многих авторов, эндосонография является наиболее информативным методом в диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, чувствительность которого превышает традиционные методы, такие как транскутанное УЗИ, СКТ, МРТ [4; 9]. При этом хорошо визуализируются даже мелкие образования (менее 15 мм), которые не выявляются другими лучевыми методами [12]. Кроме того, эндосонография позволяет выявлять мультифокальный характер поражения как поджелудочной железы, так и стенки желудка и двенадцатиперстной кишки [4]. Значительно расширяются возможности эндосонографии при использовании тонкоигльной пункции с аспирационной биопсией под ультразвуковым контролем, повышая точность диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы до 94% [13].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашей работе представлены результаты обследования и лечения 30 пациентов с подозрением на нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы за период 2007–2010 гг., проведенные на базе Института хирургии имени А. В. Вишневского и клиники факультетской хирургии ММА имени И. М. Сеченова. Женщин было 22 (73,3%), мужчин 8 (26,7%). Их средний возраст

составил 49 лет. Клинические проявления имели 22 пациента, среди которых у 16 наблюдался гиперинсулинизм, у 3 — синдром Золлингера — Эллисона и у 3 были неспецифические жалобы на боли в животе и снижение массы тела. Другие 8 пациентов жалоб не предъявляли. Подозрение на наличие нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы высказывалось по данным лучевых методов исследования. Пациентам проводились различные исследования (табл. 1).

Эндосонографическое исследование выполнялось всем пациентам, при этом обследование проводилось преимущественно эхоэндоскопами с датчиками радиального сканирования. В 3 наблюдениях использовался конвексный эхоэндоскоп, что было обусловлено необходимостью проведения пункции и аспирационной биопсии очага. 27 больных были оперированы. Нейроэндокринные новообразования подтвердились у 26 пациентов, в 1 наблюдении была выявлена аденокарцинома (табл. 2).

В 22 случаях были выявлены солитарные опухоли поджелудочной железы и в 4 наблюдениях — множественные. Мы считали важным разделение нейроэндокринных опухолей на функционирующие и нефункционирующие, так как эти опухоли ставят перед диагностикой разные задачи. Функционирующие опухоли характеризуются яркими проявлениями, и клинический диагноз нейроэндокринной опухоли в этом случае не вызывает трудностей. Основной задачей эндосонографической диагностики в этих случаях является определение локализации опухоли, так как они обычно имеют небольшие размеры. Нефункционирующие опухоли, в противоположность, зачастую достигают больших размеров и хорошо визуализируются лучевыми методами. Основной задачей эндосонографии в этих случаях является дифференциальная диагностика этих опухолей, в первую очередь с панкреатитом, цистаденомой и аденокарциномой.

Функционирующие нейроэндокринные опухоли были выявлены в 19 наблюдениях (табл. 2, 3).

Все эти новообразования были малого размера — от 4 до 20 мм, локализовались у большинства

Таблица 1

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ		
Проведенные обследования и лечение	Число пациентов	
	абсолютное	относительное
Транскутанное УЗИ	26	86,7
СКТ с контрастным усилением	27	90
Эндосонография	30	100
Ангиография	8	26,6
Сцинтиграфия с соматостатином ¹¹¹ In	1	3,3
Оперировано	27	90,0

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ			
Характер опухоли		Число пациентов	Всего (%)
Функционирующие нейроэндокринные опухоли	инсулиномы	16	19 (73,1)
	гастрономы	3	
Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли	нейроэндокринный рак	5	7 (26,9)
	карциноид	2	
Всего		26 (100)	

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ		
Оцениваемый признак	Характеристика	Число (n = 19)
Локализация	Крючковидный отросток	2
	Головка ПЖ	3
	Перешеек ПЖ	2
	Тело ПЖ	6
	Хвост ПЖ	2
	Мультифокальное поражение	3
	Вне железы	1
Форма образования	Округлая	13
	Овоидная	6
Структура образования	Гомогенная	12
	Гетерогенная	7

пациентов в теле железы, имели четкий ровный контур, округлую или овоидную форму, гомогенную и гетерогенную структуру (рис. 1).

Среди функционирующих нейроэндокринных опухолей на долю инсулином пришлось 16 наблюдений. Эти новообразования в основном имели однородную гипо- или изоэхогенную структуру. Наибольшие диагностические трудности возникали при изоэхогенной структуре опухолей малых размеров, их экстраорганный локализации, а также при наличии новообразования на фоне хронического панкреатита (рис. 2). С помощью эндосонографии инсулиномы были выявлены у 14 из 16 пациентов, тогда как при УЗИ — у 3 из 15, а при СКТ — у 6 из 14. Ложноотрицательные результаты были связаны в одном случае с тем, что относительно крупная опухоль (3 см) имела изоэхогенную структуру и на фоне хронического панкреатита четко не визуализировалась. В другом случае опухоль располагалась экстраоргано — в области ворот селезенки и была расценена при ЭУС как дополнительная доля селезенки.

Гастрономы были выявлены в 3 наблюдениях. Во всех случаях это были опухоли гетерогенной структуры, имевшие гипер- или изоэхогенный центр и гипоехогенный «ободок» по периферии (рис. 3). В двух наблюдениях из трех поражение носило множественный характер. Благодаря характерной структуре образования они были верифицированы во всех наблюдениях, в том числе и при локализации опухоли в культе железы после перенесенной ранее дистальной резекции по поводу этого же заболевания. В одном клиническом наблюдении пациент имел яркую клиническую картину гастринпродуцирующей опухоли, с постоянными обострениями язвенной болезни, по поводу чего ранее была выполнена резекция желудка. При эндосонографии выявлены 2 опухолевых узла в поджелудочной железе (рис. 4 А–Б). При детальном осмотре тонкой кишки выявлены еще 5 узлов, расположенных в подслизистом слое культи двенадцатиперстной кишки (рис. 4 В–Г см. на цветной вклейке, рис. 4 Д). При гистологическом исследовании операционного материала выявлены

Таблица 4

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ		
Оцениваемый признак	Характеристика	Число (n = 7)
Локализация	Крючковидный отросток	2
	Голова ПЖ	2
	Перешеек ПЖ	1
	Тело ПЖ	1
	Тело-хвост ПЖ	1
	Хвост ПЖ	1
Форма образования	Округлая	3
	Овоидная	4
Контур опухоли	Ровный	3
	Неровный	4
	Четкий	5
	Нечеткий	2
Структура образования	Однородная	1
	Неоднородная	6

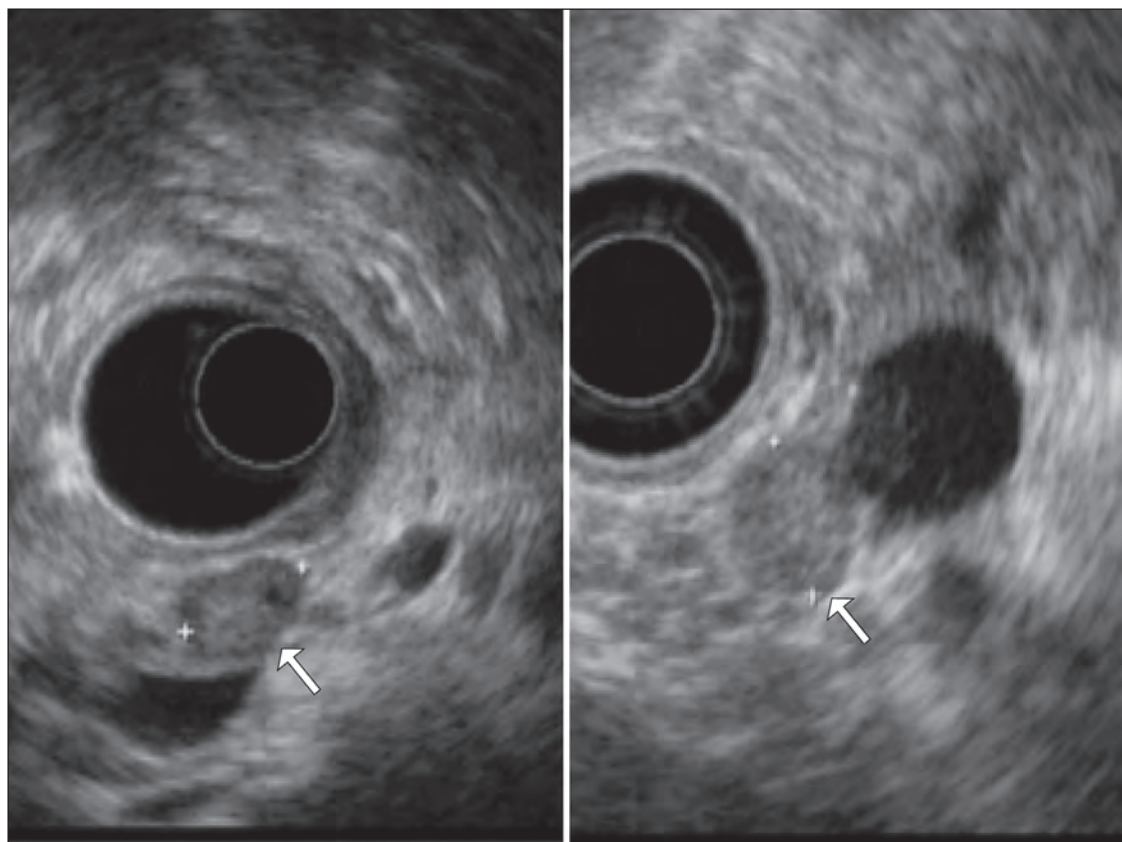


Рис. 1. Эндосонографическая картина инсулином поджелудочной железы (указаны стрелками)

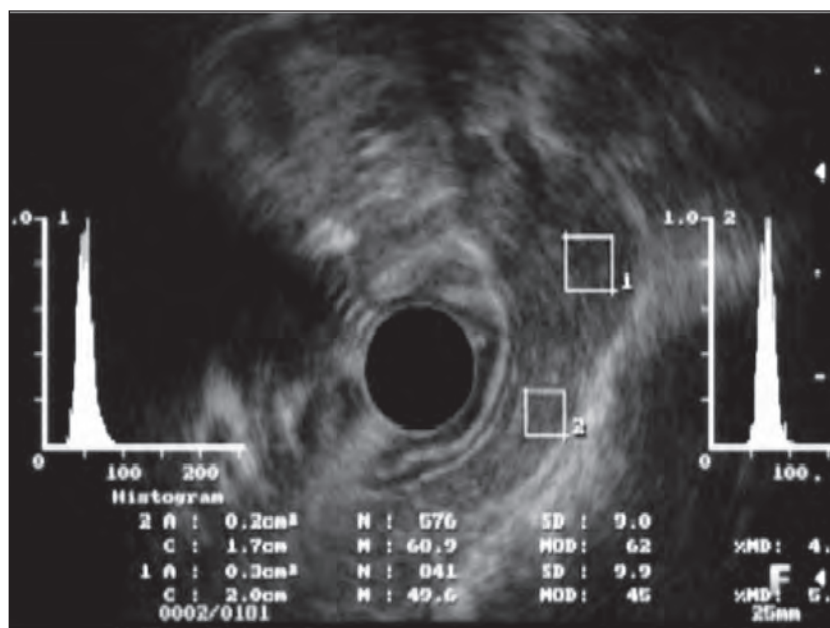


Рис. 2. ЭУС картина инсулиномы: в хвосте железы визуализируется изоэхогенная зона округлой формы, несколько деформирующая контур железы, размером 15 мм, по строению практически не отличимая от окружающей паренхимы поджелудочной железы, однако по данным гистограммы имеющая более гомогенную структуру. В структуре образования проходит венозный сосуд диаметром до 4 мм

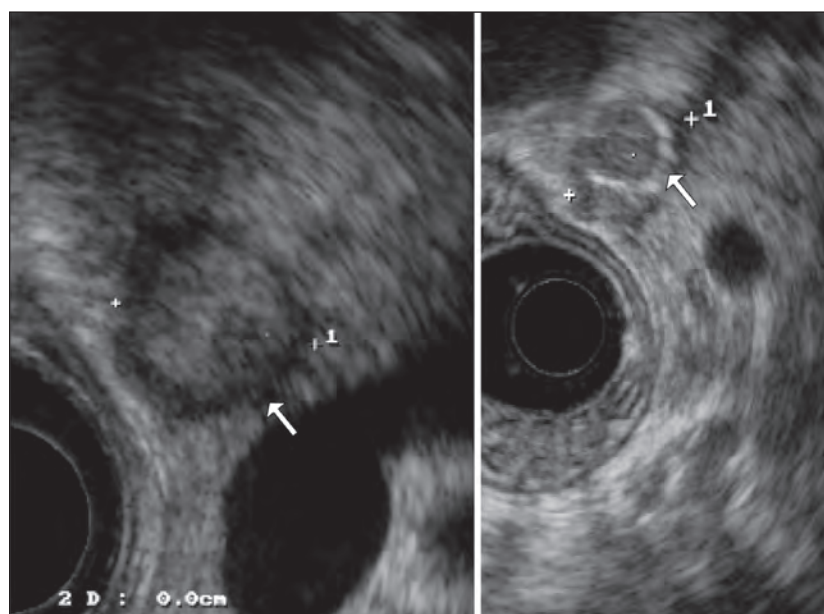


Рис. 3. Эндосонаографическая картина гастриномы поджелудочной железы (указаны стрелками)

7 опухолевых узлов (рис. 4 Е см. на цветной вклейке, рис. 4 Ж, 3): 2 очага в поджелудочной железе и 5 — в двенадцатиперстной кишке, имевшие гистологическое строение нейроэндокринной опухоли и дававшие положительную реакцию на гастрин — множественные гастриномы.

Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли были выявлены в 7 наблюдениях (табл. 4).

Эти опухоли характеризовались большим размером — от 12 до 44 мм, чаще локализовались в головке и крючковидном отростке и имели неоднородную структуру. Основной задачей в этих

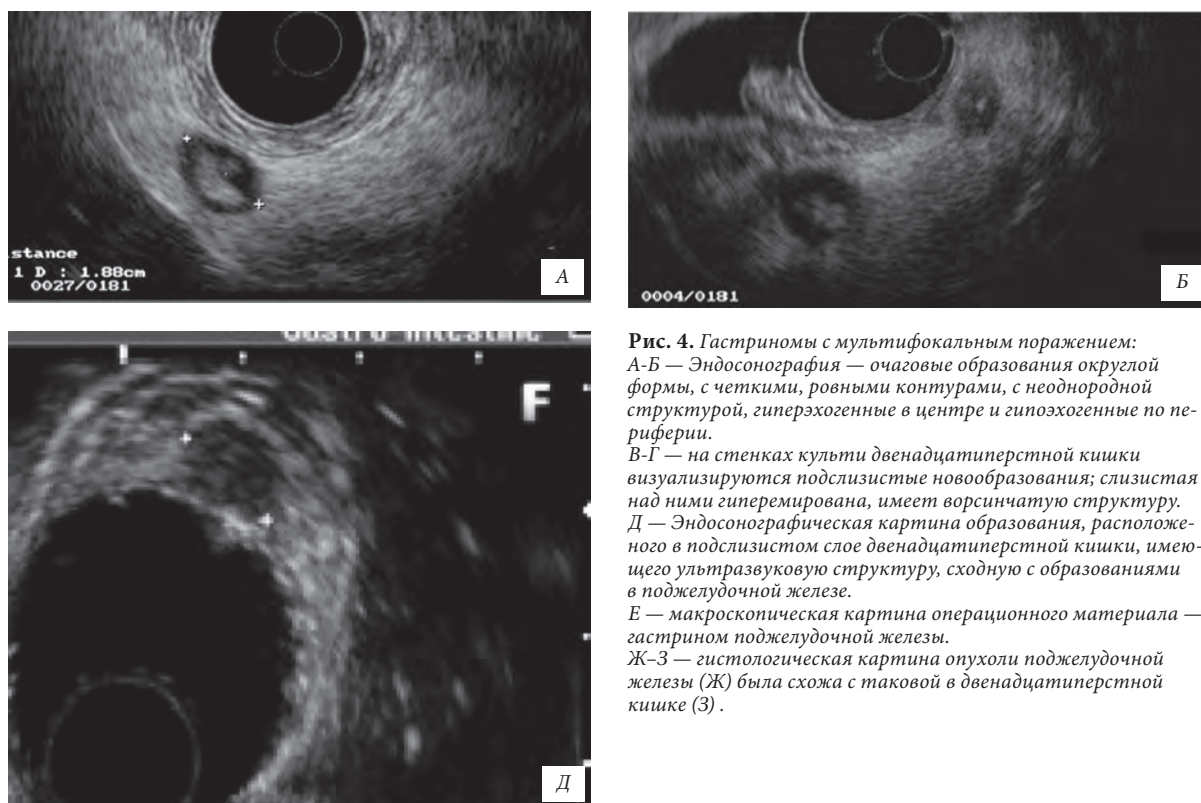
случаях является дифференциальная диагностика нейроэндокринных образований с аденокарциномой и хроническим панкреатитом. В отличие от аденокарцином нейроэндокринные опухоли имеют неоднородную структуру с наличием мелких анэхогенных включений, кальцинатов в структуре (рис. 5). Также при нейроэндокринных опухолях зачастую, несмотря на размеры, нехарактерны инвазия в сосуды и регионарное метастазирование. При дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей с хроническим панкреатитом единственным признаком,

Таблица 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ УЗИ, СКТ И ЭУС ПРИ ВСЕХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ				
Исследование	Число исследований	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Точность (%)
УЗИ	26	42	71	50
СКТ	27	72	78	74
ЭУС	30	81	56	73

Таблица 6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ УЗИ, СКТ И ЭУС ПРИ ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ				
Исследование	Число исследований	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Точность (%)
УЗИ	16	33	75	44
СКТ	17	75	60	71
ЭУС	19	87	75	84



по нашему мнению, является очаговость поражения (рис. 6).

В нашей работе ошибочная интерпретация эндосонографической картины имела место в двух наблюдениях. В одном случае было выявлено крупное очаговое образование головки поджелудочной железы с четким контуром, гомогенной структуры, без анэхогенных и гиперэхогенных включений. На этом основании опухоль была

расценена как аденокарцинома. Однако при гистологическом исследовании удаленного панкреатодуоденального комплекса опухоль была идентифицирована как нейроэндокринный рак. В другом наблюдении образование имело нечеткий, неровный контур, полициклическую форму, в его структуре проходила верхняя брыжеечная вена. Для дифференциальной диагностики была выполнена пункция и аспирационная биопсия

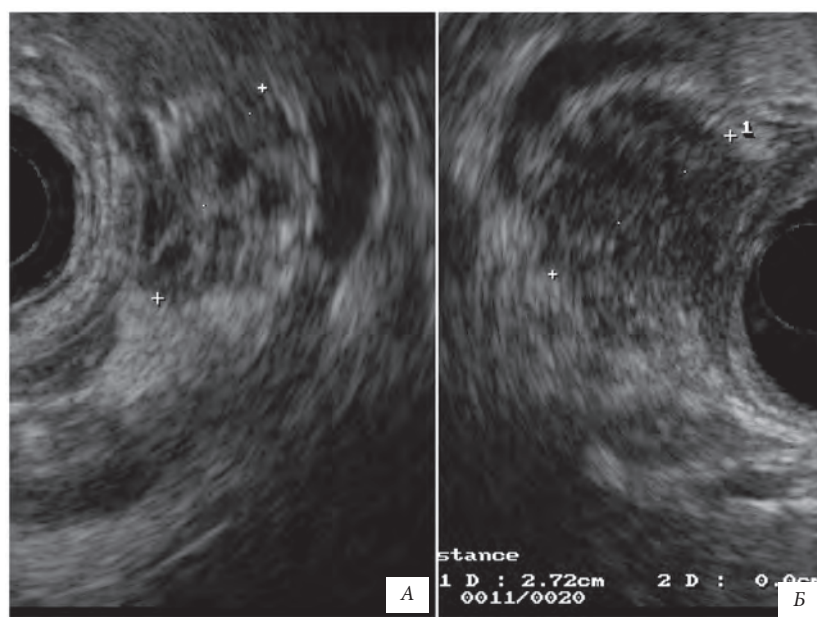


Рис. 5. А – Эндосонографическая картина нейроэндокринного рака: очаговое образование овальной формы, с четкими, ровными контурами, с неоднородной структурой: гиперэхогенными включениями и анэхогенными компонентами. Образование располагается кпереди от селезеночной вены и плотно прилежит к ней, однако признаков инвазии нет. Б – Эндосонографическая картина аденокарциномы ПЖ: очаговое гипоехогенное образование округлой формы с относительно ровным нечетким контуром, относительно однородной структурой.

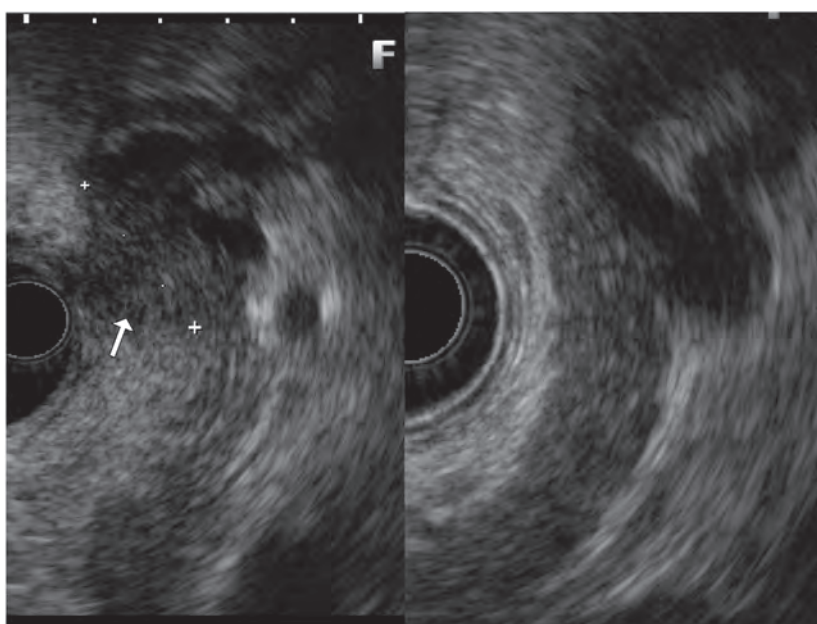


Рис. 6. Эндосонографическая картина нейроэндокринного рака. Очаговое гипоехогенное образование округлой формы, с нечетким, неровным контуром без видимой границы переходит в гипоехогенную инфильтрированную паренхиму дорзальной части тела — хвоста железы.

образования. При цитологическом исследовании обнаружены клетки паренхимы поджелудочной железы с признаками хронического воспаления. Нами поставлен диагноз хронического воспаления с преимущественным поражением головки поджелудочной железы. При гистологическом исследовании операционного материала установлен диагноз нейроэндокринного рака с инвазией в верхнюю брыжеечную вену.

Обобщая результаты обследования больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, мы получили следующие данные. При анализе всех случаев нейроэндокринных опухолей мы не получили статистических различий между СКТ и эндосонографией по чувствительности и общей точности (табл. 5).

Однако совершенно другая картина — при анализе больных с функционирующими

нейроэндокринными опухолями. Эти мелкие образования гораздо хуже выявляются лучевыми методами, и чувствительность, специфичность и точность эндосонографии в этих случаях самая высокая (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нейроэндокринные опухоли относятся к редким заболеваниям пищеварительной системы. Однако вопросы диагностики и лечения данной группы опухолей являются актуальными для врачей многих специальностей. Среди причин низкой выявляемости этих опухолей — недостаточная информированность врачей о данной нозологии и отсутствие четких критериев лабораторной и инструментальной диагностики.

Предварительный диагноз нейроэндокринной опухоли может быть поставлен на основании клинической картины, что объясняет целесообразность разделять их на функционирующие и нефункционирующие. В зависимости от этого определяются направление и приоритеты диагностического поиска. При наличии гормонально активных опухолей клиническая картина яркая, обусловлена избытком секретируемого гормона и синдромальный диагноз обычно не вызывает затруднений. Для инсулиномы характерен гипогликемический синдром; гастринома проявляется развитием синдрома Золлингера — Эллисона, ВИПома проявляется в виде диареи в объеме от 1 до 14–15 литров в сутки (панкреатическая холера), глюкагонома вызывает некротическую мигрирующую эритему, умеренный сахарный диабет, диарею; серотонин-продуцирующие опухоли проявляются карциноидным синдромом. В этих случаях наибольшие трудности вызывает топическая диагностика поражения, так как, несмотря на яркую клиническую картину, большинство функционирующих нейроэндокринных опухолей характеризуются небольшими размерами [1; 7]. Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли обычно выявляются на поздних стадиях, имеют большие размеры, которые вызывают неспецифические симптомы, вызванные сдавлением опухолью окружающих органов: боли в животе, потеря массы тела, желтуха, панкреатит [2]. В этих случаях на первое место выходит дифференциальный диагноз новообразований с другими опухолями, такими как аденокарцинома, цистаденома, и хроническим панкреатитом.

Лабораторная диагностика с целью определения уровня неспецифических маркеров нейроэндокринной опухоли, в первую очередь хромогранина А (маркер специфических эндокринных гранул) и синаптофизина (маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами), позволяет подтвердить диагноз нейроэндокринной опухоли, однако не позволяет локализовать первичное образование, давая возможность лишь установить синдромальный диагноз [1].

Транскутанное УЗИ легкодоступно, неинвазивно, однако диагностические возможности этого метода ограничены невозможностью в большинстве случаев визуализировать мелкие, менее 2 см, очаги. По данным различных авторов, чувствительность метода колеблется от 30 до 70%, снижаясь до 8–40% при мелких, менее 15 мм, опухолях [1; 8].

Компьютерная томография с контрастным усилением также не во всех наблюдениях позволяет визуализировать нейроэндокринные опухоли. Чувствительность метода составляет 45–75% [1; 8].

Чувствительность МРТ сравнима с КТ [8], однако в нашей стране метод редко применяется в связи с высокой стоимостью и отсутствием преимуществ по сравнению с КТ и УЗИ [1].

Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, меченными ¹¹¹In, основан на накоплении радиофармпрепарата в опухоли благодаря наличию в опухолевых клетках соматостатиновых рецепторов. Чувствительность метода довольно высока и позволяет выявлять как первичный очаг, так и метастатическое поражение с чувствительностью 80–87% [8; 15]. Однако чувствительность метода прямо зависит от плотности рецепторов в клетках опухоли, что объясняет различную чувствительность метода в диагностике различных нейроэндокринных образований. Так, ВИПома и глюкагономы выявляются почти в 90% наблюдений, в то время как инсулиномы имеют меньшую плотность соматостатиновых рецепторов и выявляются при сцинтиграфии только в 46–76% наблюдений [8; 10; 15].

Эндосонография, по мнению многих авторов, является наиболее информативным методом в диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, чувствительность которого достигает 94% [4, 8; 9]. Особенно эффективным методом является для выявления мелких опухолей, так как позволяет визуализировать опухоли диаметром менее 3 мм [9; 11]. Благодаря такой высокой разрешающей способности эндосонография позволяет визуализировать опухоли, которые не выявляются при КТ, МРТ, УЗИ и ангиографии [11]. В связи с этим эндосонография является лидирующим методом диагностики функционирующих нейроэндокринных опухолей, так как большинство из них имеют небольшие размеры и плохо выявляются другими лучевыми методами. Кроме того, эндосонография позволяет также выявлять множественные нейроэндокринные опухоли, локализующиеся не только в поджелудочной железе, но и в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки [4].

Эндоскопическую ультрасонографию для диагностики нейроэндокринных опухолей впервые применил N. Heyder в 1985 году, который использовал метод для локализации инсулиномы. Уже в 1991 году С. J. Lightdale сообщил о возможностях метода для выявления различных нейроэндокринных образований поджелудочной железы с чувствительностью 77%. При этом размер опухолей составлял 1,5–2,0 см и другими лучевыми методами они не выявлялись [12].



При нефункционирующих нейроэндокринных опухолях, когда клинические проявления связаны с метастатическим распространением или большим размером опухоли, эндосонография не имеет значимых преимуществ перед СКТ, МРТ и трансабдоминальным УЗИ. Однако она должна применяться как уточняющий метод для определения точной локализации, распространенности опухоли и определения резектабельности.

Значительно расширяются возможности эндосонографии при использовании тонкоигльной пункции и аспирационной биопсии под эндосонографическим контролем. При этом точность диагностики достигает 94% как при функционирующих, так

и нефункционирующих нейроэндокринных опухолях [13].

Таким образом, дальнейшее изучение возможностей инструментальных методов диагностики, в частности эндосонографии, при выявлении нейроэндокринных опухолей и накопление большего опыта врачами, наиболее часто сталкивающимися с этой группой заболеваний, является одной из приоритетных задач, так как своевременное выявление нейроэндокринных опухолей является основополагающим в улучшении результатов лечения данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров А. В., Кузин Н. М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практич. онкология. — 2005. — Т. 6. № 4. — С. 206–212.
2. Кубышкин В. А., Буриев И. М., Абдулкеримов З. А. и др. Нейроэндокринные «нефункционирующие» опухоли поджелудочной железы // Хирургия. — 2004. — № 3.
3. Янкин А. В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта // Практич. онкология. — 2005. — Т. 6. № 4. — С. 227–233.
4. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors // Gastrointest. Endosc. — 1999. — Vol. 49. — P. 19–25.
5. Barakat M. T., Meeran K., Bloom S. R. Neuroendocrine tumors // Endocrin. Relat. Cancer. — 2004. — Vol. 11. — P. 1–18.
6. Eriksson B., Arnberg H., Lindgren P. G. et al. Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients // J. Int. Med. — 1990. — Vol. 129, № 17. — P. 941–946.
7. Eriksson B. Management of neuroendocrine foregut tumors // Neuroendocrinology. — 2004. — Vol. 80. — P. 396–404.
8. Gibrill F., Jensen R. T. Somatostatin receptor scintigraphy in the Zollinger — Ellison syndrome // Ann. Int. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 741–742.
9. Hellman P., Hennings J., Akerstorm G. et al. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 // Br. J. Surg. — 2005. — Vol. 92. — P. 1508–1512.
10. Jensen R. T. Pancreatic neuroendocrine tumors: overview of recent advances and diagnosis // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 13, № 4. — P. 195–202.
11. Kann P. H., Balakina E., Ivan D. et al. Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study // Endocrine. Related Cancer. — 2006. — Vol. 13. — P. 1195–1202.
12. Lightdale C. J., Botet J. F., Woodroof J. M. et al. Localization of endocrine tumors of pancreas with endoscopic ultrasonography // Cancer. — 1991. — Vol. 68. — P. 1815–1820.
13. Sato M., Kihara M., Nishitani A. et al. Large and asymptomatic pancreatic islet cell tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 // Endocrine. — 1990. — Vol. 115. — P. 263–266.
14. Thompson N. W. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // Surg. Oncol. North Am. — 1998. — Vol. 7. — P. 881–981.
15. Zimmer T., Stolz U., Bader M. et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptors scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P. 562–568.