

УДК 616.37+616.3]-006.6-07-08-089

**КАРЦИНОЇДНІ ПУХЛИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ТРАВНОГО КАНАЛУ:  
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ****Н. І. Бойко, Р. В. Кемінь, М. П. Павловський***Кафедра хірургії № 1 (зав. — акад. НАМН України М. П. Павловський)  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького***CARCINOIDS OF PANCREAS AND DIGESTION CANAL:  
CLINICAL SIGNS, DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT****N. I. Boyko, R. V. Kemibn, M. P. Pavlovskiy****РЕФЕРАТ**

Наведений огляд літератури і проаналізовані результати діагностики й лікування 28 хворих, у яких виявлені карциноїдні пухлини травного каналу різної локалізації. Карциноїди були як гормонально активні, так і гормонально неактивні. До операції діагноз карциноїдного синдрому встановлений лише у 2 хворих. Карциноїди печінки виявлені у 4 хворих, жовчного міхура — в 1, підшлункової залози (ПЗ) — у 5, шлунка — в 1, дванадцятипалої кишки (ДПК) — в 1. Наведені результати лабораторних та інструментальних досліджень, зроблені відповідні висновки.

**Ключові слова:** карциноїди печінки, підшлункової залози, тонкої кишки; карциноїдний синдром; С-пептид.

**SUMMARY**

The review of the literature is presented and results of diagnostics and treatment of 28 patients with carcinoid tumours of the digestion canal of various localization are analysed. Carcinoids were both hormone-active, and hormone-inactive. Before the operation the diagnosis of carcinoid syndrome has been established only for two patients. Carcinoid tumours of a liver were in 4 patients, a gall bladder — in 1, a pancreas — in 5, a stomach — in 1, a duodenum — in 1. Results of methods of laboratory and instrumental examination are given and corresponding conclusions are made.

**Key words:** carcinoid tumours of liver, pancreas, small intestine; carcinoid syndrome; C-peptide.

**К**арциноїд — нейроендокринна пухлина, яка за своєю будовою нагадує рак. Характерною ознакою карциноїдних клітин є наявність у цитоплазмі двоякозалоомлюваних ліпідів та аргентафінних гранул. Карциноїд утворюється з сріблопоглинаючих ентохромафінних клітин Кульчицького, розташованих у нервових сплетеннях біля основи кишкових залоз в епітелію травного каналу, жовчних проток, бронхів. Карциноїд може утворюватися також з ендокринних клітин у ПЗ — з  $\alpha$ - і  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців. Ці пухлини виділяють пептидні гормони — кортикотропін, соматостатин, глюкагон, кальцитонін, інсулін, брадикінін, які передають нервові збудження [1, 2]. За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, пухлини у ПЗ називаються нейроендокринними (neuroendocrine tumours) [3], проте, більшість авторів використовують термін "carcinoid" для визначення лише специфічних за гістологічною будовою серотонін-продукуючих пухлин [4]. Карциноїд повільно росте, має високий потенціал злоякісності, і лише у 30% хворих є доброякісною пухлиною. Майже у 70% спостережень карциноїд виникає у травному каналі, де найчастіше уражує червоподібний відросток — у 17–45%, тонку кишку — у 6–45%; рідше — товсту кишку — у 5%, ДПК — у 2%, ампулу її великого сосочка (ВС ДПК) — у 0,3–2% [5, 6]. Частота локалізації карциноїду у ПЗ становить 0,04% усіх пухлин травного каналу [7]. У 10–20% спостережень карциноїд ПЗ асоціюється з пухлинами інших органів, що входять до синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН1), або синдрому Вермера [8, 9]. В останні роки частота виявлення карциноїду червоподібного відростка зменшується, карциноїд шлунка і ДПК — збільшується. Це, можливо, пов'язане з покращенням діагностики, зокрема, за допомогою ендоскопічного дослідження, що дозволяє розпізнавати карциноїд на ранніх досимптомних стадіях [6, 10–12].

Карциноїди виділяють гормонально активні і гормонально неактивні [13–15].

### Локалізація та клінічні варіанти перебігу карциноїдів

Локалізація карциноїду	Кількість хворих	Обсяг операції	Післяопераційні ускладнення	Висновок гістологічного дослідження
Печінка	4	Резекція печінки		Карциноїд гормонально неактивний
Жовчний міхур	1	Холецистектомія		Карциноїд гормонально активний
ПЗ	5	Енуклеація пухлини з головки ПЗ, ПДР, дистальна субтотальна резекція ПЗ, резекція хвоста ПЗ	Зовнішня панкреатична нориця, ЦД I типу	Карциноїд гормонально неактивний, злоякісний карциноїд, соматостатинома, інсулінома
ВС ДПК	1	ПДР		Злоякісний карциноїд (соматостатинома)
Тонка кишка	5	Резекція кишки		Карциноїд гормонально активний, злоякісний карциноїд
Червоподібний відросток	10	Апендектомія, правобічна геміколектомія	Метастази в яєчнику	Карциноїд гормонально неактивний, злоякісний карциноїд
Сигмоподібна ободова кишка	2	Лівобічна геміколектомія		Карциноїд гормонально неактивний

*Примітка.* ПДР – панкреатодуоденальна резекція; ЦД – цукровий діабет.

Перебіг гормонально неактивного карциноїду безсимптомний, діагностика його, особливо за невеликих розмірів, складна [13]. Пухлина значних розмірів проявляється болем у животі, болючістю під час пальпації, нудотою, слабкістю, схудненням, непрохідністю кишечника, шлунково–кишковою кровотечею.

Діагностують такі карциноїди випадково під час ендоскопії, рентгенологічного дослідження або комп'ютерної томографії, а також за даними гістологічного дослідження біоптатів або патологоанатомічного дослідження.

Гормонально активні карциноїди продукують різні гормони, насамперед, біогенний амін – серотонін, а також субстанцію Р і мотилін, які спричиняють карциноїдний синдром. Карциноїди відносять до апудом. Залежно від того, які пептидні гормони секретують, вони можуть бути інсуліномами, соматостатиномами, глюкагономами, гастриномами [11, 16, 17].

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати діагностики й лікування 28 хворих, у яких виявлені карциноїди різної локалізації.

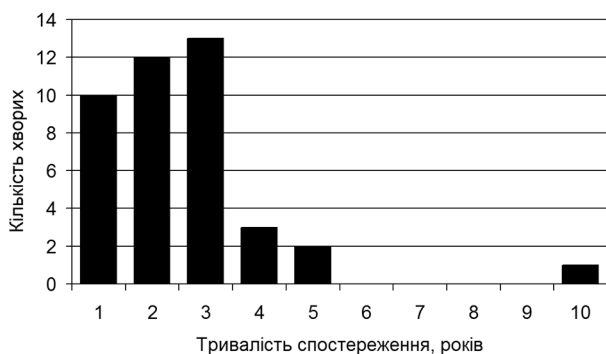


Рис. 1. Тривалість гіпоглікемії.

калізації. Вік хворих від 19 до 68 років, жінок було 19, чоловіків – 9. Карциноїд печінки діагностований у 4 хворих, жовчного міхура – в 1, ПЗ – у 5, ДПК – в 1, тонкої кишки – у 5, червоподібного відростка – у 10, сигмоподібної ободової кишки – у 2.

За допомогою радіоімунного та імуноферментного аналізів визначали рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду, соматостатину, паратгормону, кальцитоніну, простагландинів E і F<sub>2α</sub> у сироватці крові, катехоламінів у сечі.

Застосовували такі інструментальні методи діагностики: комп'ютерну та магніторезонансну (МРТ) томографію, електронну мікроскопію, ультразвукове дослідження (УЗД). За неможливості локалізувати пухлину за допомогою неінвазивних діагностичних методів використовували мініінвазивні методи, зокрема, ендоскопічне трансгастральне та трансдуоденальне УЗД, селективну ангиографію.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі оперовані (див. таблицю).

До операції діагноз карциноїдного синдрому встановлений у 2 хворих. Клінічними ознаками карциноїдного синдрому були: припливи та гіперемія, спричинені періодичним надходженням у кров судинно–активних речовин: брадикініну, 5–гідрокситриптофану, простагландинів, гістаміну, катехоламінів. Припливи провокувалися фізичним навантаженням, вживанням алкоголю, деяких продуктів (сир, копчені ковбаси, міцна кава). Вони повторювались протягом дня, тривали, як правило, кілька хвилин, супроводжувались надмірним потовиділенням. Хворі скаржились на відчуття жару, серцебиття, тремтіння, виникали сльозо– та слинотеча, артеріальна гіпотензія, утруднене дихання, діарея, артропатія. Внаслідок хронічних припливів шкіра верхньої половини

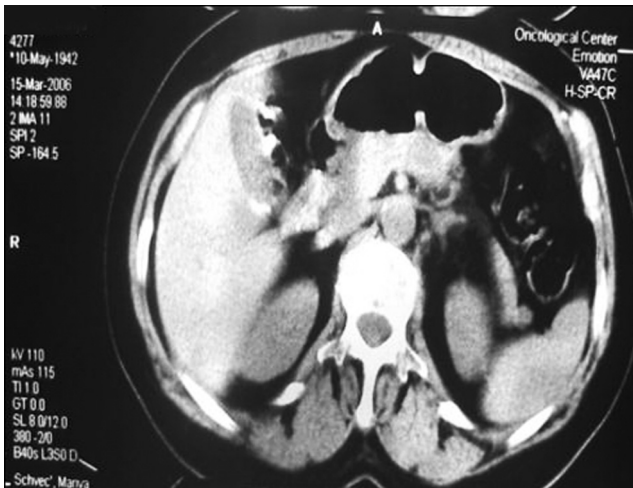


Рис. 2. МРТ.

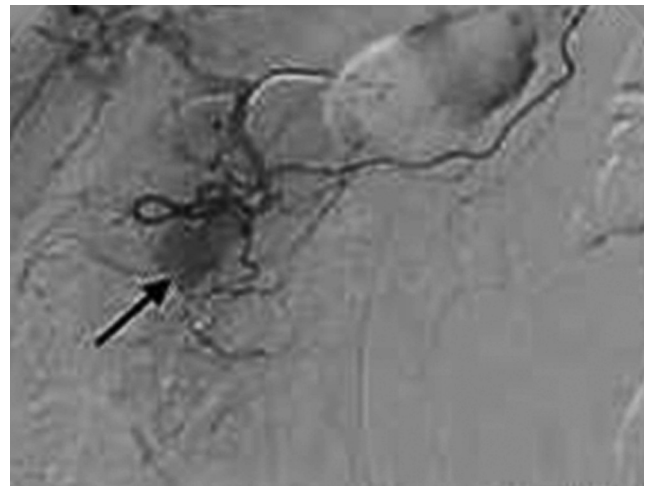


Рис. 3. Селективна ангіографія.

тулуба поступово набувала стійкого червоно-синошного забарвлення, з'являлись телеангіектазії.

У 5 хворих карциноїд у ПЗ проявлявся тріадою Whipple. Крім того, хворі скаржились на головний біль, пітливість, відчуття голоду, слабкість у м'язах верхніх і нижніх кінцівок, неадекватну поведінку, погіршення пам'яті, судороги.

Для верифікації діагнозу проводили пробу з голодуванням протягом 24 год. Позитивною пробу вважали, якщо рівень глюкози в крові знижувався до 2,2 ммоль/л, С-пептиду — до 3,1 пг/мл. У хворих за наявності карциноїдної інсуліноми рівень катехоламінів підвищувався у 2–3 рази.

Найбільш тривалою гіпоглікемія була в одного хворого — протягом 10 років (рис. 1). Він постійно перебував під спостереженням неврологів і психіатрів.

Локалізацію пухлини виявили за допомогою МРТ і селективної ангіографії (рис. 2, 3).

В однієї пацієнтки гормонально неактивний карциноїд локалізувався у головці ПЗ. Він входив до складу синдрому МЕН 1 (синдрому Вермера). Пухлина видалена шляхом енуклеації. У 2 хворих соматостатинома містилася у тілі ПЗ. Їм здійснено резекцію тіла і хвоста ПЗ. В однієї хворої злоякісний карциноїд містився у хвості ПЗ, їй виконали резекцію хвоста ПЗ. Ще в однієї хворої за допомогою неінвазивних методів діагностики локалізувати пухлину не вдалося. Проведені селективна ангіографія і трансдуоденальне УЗД. Результати досліджень виявилися неінформативними. Беручи до уваги виражений гіпоглікемічний синдром, що існував протягом 5 років, хворій здійснено резекцію тіла і хвоста ПЗ. Висновок гістологічного дослідження: незидіобластоз — це надмірна продукція інсуліну патологічно-зміненими  $\beta$ -клітинами острівців ПЗ (рис. 4). Після операції рівень С-пептиду знизився до 3,9 пг/мл, напади гіпоглікемії зникли.

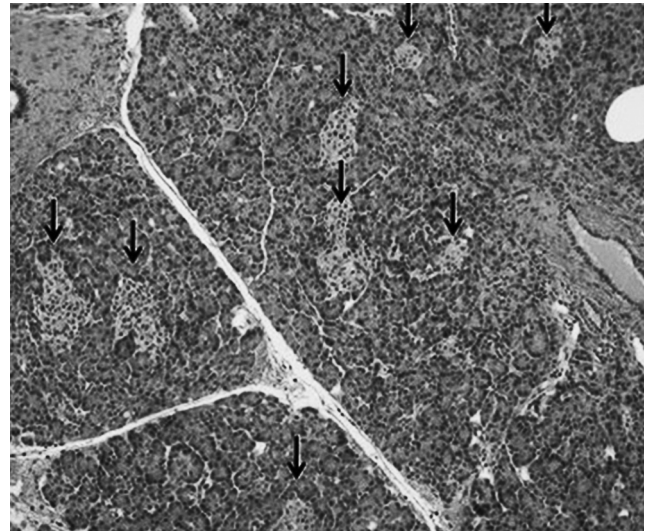


Рис. 4. Мікрофото. Незидіобластоз.

Карциноїд найчастіше (у 70% спостережень) локалізується у травному каналі, оскільки ентерохромафінні клітини на всьому протязі кишечника дуже багаті на серотонін. Класичний карциноїдний синдром частіше виникає, якщо пухлина метастазує в печінку: продукований пухлиною серотонін не розпадається, а через печінкові вени потрапляє в загальний кровообіг, що спричиняє припливи, діарею, артралгію [17, 18]. Проте, не всі автори поділяють таку точку зору. Вважають, що навіть за наявності метастазів у печінці карциноїдний синдром виникає лише у 25% хворих, оскільки печінка добре метаболізує серотонін [19, 20].

У 10 хворих виявлений карциноїд червоподібного відростка. У них прогноз найбільш сприятливий, оскільки за найменших розмірів пухлини виникали симптоми, притаманні гострому апендициту. У невідкладному порядку хворих госпіталізували у хірургічне відділення зі скаргами на біль у правій па-

хвинний ділянці, підвищення температури тіла до 37,8–39,2°C, нудоту. У них виявляли позитивні симптоми Ровзинга, Сітковського, Бартом'є–Міхельсона. В аналізі крові кількість лейкоцитів становила від  $9 \times 10^9$  до  $15 \times 10^9$  в 1 л, ШОЕ — 18–31 мм/год. Перед операцією в усіх хворих встановлений діагноз гострого апендициту. Хворі оперовані на ранніх стадіях карциноїду, тому метастази виникали рідко. Червоподібний відросток за наявності карциноїду сірого забарвлення, пухлиноподібні утворення діаметром від 10 до 14 мм локалізувались частіше в ділянці верхівки відростка.

В однієї хворої карциноїд червоподібного відростка був діаметром 35 мм. Здійснено типову правобічну геміколектомію. Через 6 міс діагностований метастаз карциноїду в яєчнику, виконано екстирпацію матки з придатками. Хворій проведена хіміотерапія — цисплатин у поєднанні з етопозидом. Через 8 міс під час повторної операції діагностовані і видалені метастази у лімфатичних вузлах і печінці. Через 9 міс хвора померла.

Карциноїд тонкої кишки відрізняється від інших видів карциноїду травного каналу відносно високим рівнем трансмуральної інвазії та агресивним клінічним перебігом. Ці пухлини аргентафінні і часто виділяють хромогранін і серотонін [21]. Якщо діаметр пухлини не перевищує 1 см, можна виконати сегментарну резекцію кишки, якщо ж він більше 1 см, з інвазією брижі, слід виконувати розширену резекцію тонкої кишки і видаляти лімфатичні вузли [6].

З приводу карциноїду тонкої кишки лікували 5 хворих. Вони госпіталізовані в клініку зі скаргами на гострий переймистий біль в животі, нудоту, блювання, були позитивні симптоми Валя, Склярєва. У невідкладному порядку пацієнтам здійснено резекцію тонкої кишки. Під час морфологічного дослідження в однієї хворої діагностований злоякісний карциноїд, в однієї — гормонально активний карциноїд, у решти — гормонально неактивний карциноїди.

## ВИСНОВКИ

1. Карциноїдні пухлини ПЗ найчастіше гормонально неактивні. Повільний ріст і відносна автономність гормонально неактивних карциноїдів ПЗ дозволяють виконати розширену радикальну операцію навіть за наявності метастазів.

2. При локалізації карциноїдів у гачкоподібному відростку ПЗ операцією вибору є енуклеція пухлини, в тілі і хвості ПЗ — дистальна резекція органа.

3. За наявності карциноїду тонкої кишки необхідне виконання резекції ураженої ділянки в таких самих межах, як за ракової пухлини.

4. При карциноїді червоподібного відростка доцільно виконувати апендектомію з резекцією

брижі, а при поширенні пухлини на сліпу кишку — правобічну геміколектомію.

5. Основний метод лікування карциноїду — радикальне видалення первинної пухлини та її метастазів з подальшим проведенням хіміотерапії (соматулін, сандостатин).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Головин Д. И. APUD—клетки и апудомы / Д. И. Головин, А. А. Никонов // Арх. патологии. — 1981. — Т. 43, № 10. — С. 18 — 21.
2. Райхлин Н. Т. APUD—система — общепатологические и онкологические аспекты / Н. Т. Райхлин. — Л.: Медицина, 1993. — Ч. 1/2. — С. 36.
3. Зотов О. С. Нейроэндокринные новообразования. Часть 1. Загальная характеристика; карциноид; параганглиома / О. С. Зотов, О. С. Ларин // Клініч. ендокринологія та ендокрин. хірургія. — 2004. — № 2(7). — С. 3 — 11.
4. Tolloczko T. Neuroendokrinne nowotwory przewodu pokarmowego / T. Tolloczko // Podstawy chirurgii; pod red. J. Szmida. — Krakow: Med. Prakt., 2004. — Т. 2. — С. 1207 — 1224.
5. Kulke M. Accomplishments in 2008 in the management of gastrointestinal neuroendocrine tumors / M. Kulke, H. Scherubl // Gastrointest. Cancer Res. — 2009. — Vol. 3, N 5, suppl. 2. — P. 62 — 66.
6. Carcinoid tumors / S. Pinchot, K. Holen, R. Sippel [et al.] // Oncologist. — 2008. — Vol. 13, N 12. — P. 1255 — 1269.
7. Карциноидная опухоль поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, И. В. Василенко, А. Д. Зубов [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 3(23). — С. 4 — 7.
8. Burgos A. Carcinoid tumors of the pancreas and biliary tract / A. Burgos // The Pancreas; ed. H. G. Beger [et al.] — Oxford [et al.]: Blackwell Sci. Ltd., 1998. — Vol. 2. — P. 1220 — 1227.
9. Characterization of a human pancreatic carcinoid in vitro: morphology, amine and peptide storage, and secretion / D. Pareparch, J. Ishizuka, C. M. Townsend [et al.] // Pancreas. — 1994. — Vol. 9. — P. 83 — 90.
10. Опухоли червеобразного отростка / О. В. Колесов, Д. В. Комов, Н. М. Портянко [и др.] // Вестн. Моск. Онкол. Об-ва. — 2008. — № 11. — С. 4 — 6.
11. Павловський М. П. Апудомы / М. П. Павловський, Н. І. Бойко // Лікування та діагностика. — 1999. — № 1(13) — С. 30 — 36.
12. Hemminki K. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: A nationwide epidemiologic study from Sweden / K. Hemminki, L. Xinjun // Cancer. — 2001. — Vol. 92, N 8. — P. 2204 — 2210.
13. Калинин А. П. Гормонально—активные опухоли поджелудочной железы / А. П. Калинин, О. С. Радбиль, Д. Н. Нурманбетов // Пробл. эндокринологии. — 1986. — № 6. — С. 40 — 46.
14. Neuroendocrine tumors of the ampulla of Vater: biological behavior and surgical management / J. Carter, J. Grenert, L. Rubenstein [et al.] // Arch. Surg. — 2009. — Vol. 144, N 6. — P. 527 — 531.
15. Modlin I. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors / I. Modlin, A. Sandor // Cancer. — 1997. — Vol. 79, N 4. — P. 813 — 829.
16. Appleyard T. A pancreatic tumour with carcinoid syndrome and hypoglycaemia / T. Appleyard, M. Losowsky // Postgrad. Med. J. — 1970. — Vol. 46. — P. 159 — 161.
17. Rehman H. Carcinoid syndrome / H. Rehman // Can. Med. Assoc. J. — 2009. — Vol. 180, N 13. — P. 1329.
18. Carcinoid syndrome with angioedema and urticaria / A. Bozek, R. Rachowska, J. Krajewska [et al.] // Arch. Dermatol. — 2008. — Vol. 144, N 5. — P. 691 — 692.
19. Metastasierendes Bronchial karzinoid mit Karzinoidsyndrom / F. Lembeck, E. Leicht, G. Mobius, O. Zuber // Dtsch. Med. Wschr. — 1963. — Bd. 88. — S. 2006.
20. Wilson H. Carcinoid tumor: a study of seventy—eight cases / H. Wilson, E. H. Storer, F. G. Star // Am. J. Surg. — 1961. — Vol. 105. — P. 35.
21. Carcinoma of the jejunum and ileum / A. P. Burke, R. M. Thomas, A. M. Elsaed [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 1086 — 1093.