

Н.І. Бойко, В.В. Хом'як, Я.І. Гавриш, Р.В. Кемінь*

ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

*Хустська районна лікарня, Закарпатська область

ВСТУП

В усіх органах людини є нейроендокринні клітини, з яких можуть утворюватися пухлини. Lubarsch O. 1888 року описав два випадки пухлин, які розвивалися з епітеліальних клітин, вони не мали залозистої структури, але демонстрували незначно виражений раковий потенціал. Ці пухлини він назвав «маленьким раком травного каналу» [8]. Oberndorfer S. 1907 року ввів термін «карциноїди». Цим терміном він назвав «ракоподібні» епітеліальні високодиференційовані пухлини, які виникають переважно у шлунково-кишковому тракті внаслідок автономної проліферації ентерохромафінних ЕС-клітин [2, 14]. Pearse A. 1969 року. [11] запропонував концепцію функціонування в організмі людини спеціалізованої високоорганізованої клітинної системи, основними властивостями якої є здатність її клітин виробляти біогенні аміни та пептидні гормони. Таку клітинну систему він назвав «APUD-системою» (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), а пухлини, що з неї розвиваються – апудомами. Експерти ВООЗ 2000 року остаточно сформулювали визначення нейроендокринних пухлин (neuroendocrine tumors) і запропонували їх сучасну класифікацію.

Сьогодні назву «карциноїд» використовують виключно для позначення пухлин, які продукують серотонін, викликають карциноїдний синдром і найчастіше розташовуються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Вони можуть також продукувати гістамін, тахікінін, простагландини та інші пептидні гормони [9, 10, 12, 13].

Інсулінома є найчастішою функціонуючою нейроендокринною пухлиною підшлункової залози (НЕП ПЗ). Трапляється з частотою 1-4 на 1 млн. населення на рік. Зрідка буває її екстрапанкреатична локалізація. Вона може розташовуватись у шлунку, дванадцятипалій, тонкій і товстій кишках, воротах селезінки, навіть у легенях, щитоподібній залозі або в надниркових залозах [1, 3, 4, 6, 15].

Метою даного дослідження було проведення аналізу сучасних методів діагностики та порівняння

способів видалення НЕП ПЗ лапаротомним і лапароскопічним методами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Впродовж 20 років (1993-2013) вивчено та проаналізовано результати комплексного обстеження та хірургічного лікування 46 пацієнтів із НЕП ПЗ. На доброякісну інсуліному хворіли 33 (71,7%) пацієнти, на злякисну – 5 (10,9%), на злякисний карциноїд ПЗ – 3 (6,5%); соматостатиному діагностовано у 3 пацієнтів (6,5%), гастриному – у 2 (4,4%). Вік хворих коливався від 17 до 83 років.

Застосовували такі методи: загальноклінічні, біохімічні, рентгенологічне обстеження органів грудної та черевної порожнин, ультразвукове дослідження (УЗД), мультиспіральну комп'ютерну томографію (КТ) із контрастуванням омніпаком, магнітно-резонансну томографію (МРТ), ангіографію, тангастральну або трансдуоденальну ендосонографію. Визначали рівні гормонів у плазмі крові методом радіоімунного аналізу (RIA) та методом непрямого хемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA). Виконували патогістологічні дослідження, імуногістохімічний аналіз хромограніну А.

Для верифікації діагнозу та характеристики вуглеводного обміну проводили провокаційну пробу з голодуванням, яка є «золотим тестом діагностики», в 11 хворих протягом 24 годин. Позитивною пробю вважали тоді, коли рівень глюкози в плазмі крові знижувався до 2,2 ммоль/л, рівень С-пептиду зростав до 18,9 пг/мл. Функціональний стан ПЗ оцінювали за рівнем глюкози, інсуліну, С-пептиду в плазмі крові.

Статистично-математично опрацьовували отримані результати.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведений статистичний аналіз у хворих на НЕП ПЗ виявив вірогідну кореляційну залежність від статі. Жінки хворіли частіше, ніж чоловіки, коефіцієнт Пірсона склав $r=0,7575$ ($p<0,05$).

Усі 33 хворих з інсуліномою мали явища гіпо-

глікемії. У дев'яти хворих тривала гіпоглікемія спри-
яла ушкодженню клітин головного мозку, розвива-
лися неврологічні та психологічні порушення,
зокрема втрата сенсорної та моторної функції,
координації зору, амнезія, неадекватна поведінка,
непритомність, епілептиформні напади. Внаслідок
тривалих гіпоглікемій, які часто повторювалися,
порушувалася пам'ять хворого, розвивалася недо-
умкуватість. Хворі тривало помилково лікувались у
психіатрів, неврологів із приводу епілепсії, психо-
зів, органічних уражень головного мозку. У лікарів
не було достатнього досвіду, певної настороже-
ності щодо діагнозу інсуліноми, і тому пацієнтам
вони не визначали рівень глюкози в плазмі крові
під час гіпоглікемічних нападів.

Ми порівняли чутливість чотирьох методів
діагностики НЕП підшлункової залози: УЗД, транс-
гастральної та трансдуоденальної ендосонографії,
селективної ангіографії та КТ (рис. 1-4, табл. 1).

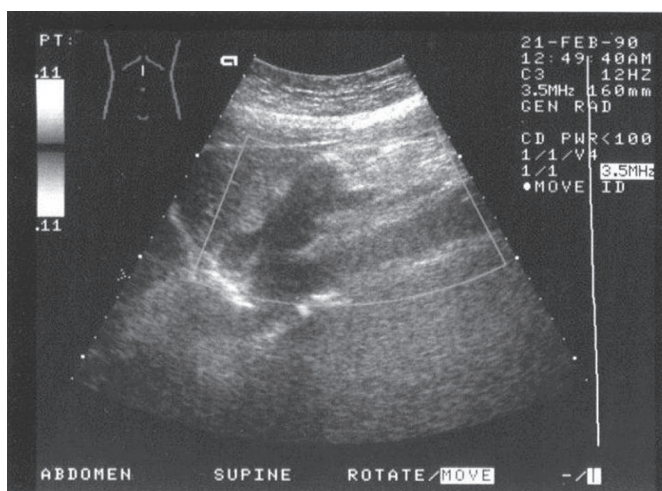


Рис. 1. УЗД підшлункової залози (поперечний перетин):
у голівці з переходом на тіло ПЗ визначено об'ємне
утворення 22×41 мм, яке займає переважно верхні
відділи тіла ПЗ; селезінкова та верхньобрижова вени
визначаються по нижньому контуру даного утворення,
верхню стінку судин інтимно зв'язано з ним;
парапанкреатично визначено поодинокі дрібні
лімфовузли.

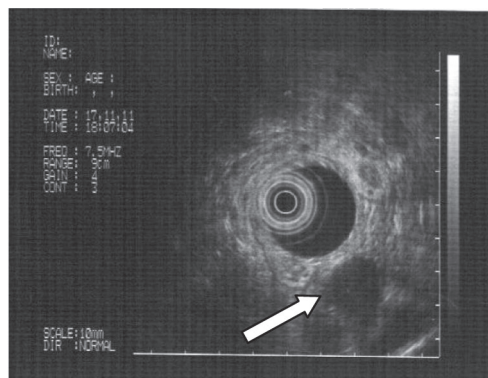


Рис. 2. Трансгастральна ендосонографія:
гіпоехогенне утворення 15×15 мм округлої форми
(інсулінома у тілі підшлункової залози).

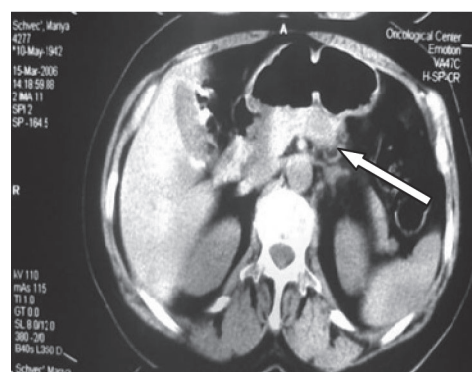


Рис. 3. Комп'ютерна томографія:
інсулінома у хвості підшлункової залози.

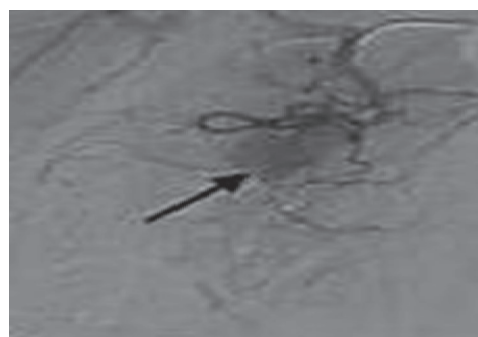


Рис. 4. Селективна ангіографія:
інсулінома у тілі підшлункової залози.

Таблиця 1

Чутливість методів діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Метод	Кількість обстежених	Кількість хворих, в яких метод був інформативний	Чутливість
УЗД	46	39	84,8%
Трансгастральна або трансдуоденальна ендосонографія	6	5	83,3%
Селективна ангіографія	5	3	60%
КТ	16	15	93,7%

Обстеження пацієнтів починали з УЗД органів черевної порожнини, що є методом скринінгу у діагностиці НЕП ПЗ. Під час УЗД визначали розміри, форму, контури, ехогенність ПЗ, топографічне розташування пухлини, у тому числі відносно інших органів, дифузні та локальні зміни в ній, щільність її тканини та лімфатичних вузлів.

Діагностувати НЕП у підшлунковій залозі під час УЗД було важко у людей із надмірною масою тіла, надто коли пухлина розташовувалась у хвості ПЗ, була невеликих розмірів і викликала гіпоглікемічну хворобу. Так швидко вони давали про себе знати тому, що у хвості ПЗ найбільше острівців Лангерганса, які містять β -клітини, що продукують інсулін.

Найбачливішим методом діагностики визнано КТ – 93,7%, найменш чутливим – селективну ангіографію – 60%. Обстежено невелику кількість хворих, яким виконано ангіографію, і це зумовило статистичну незначущість різниці. Тому вважаємо, що сьогодні УЗД органів черевної порожнини з дуплексним скануванням судин і спіральна КТ із довенним болюсним контрастуванням забезпечує повну інформацію про анатомічне розташування пухлини та магістральних судин.

Множинні інсуліноми діагностовано у чотирьох пацієнтів (10,8%): у голівці та у хвості ПЗ – в однієї хворої, у трьох хворих – у тілі та у хвості (рис. 5). У двох із чотирьох пацієнтів діагностовано синдром МЕН 1 (Вермера).

Отже, діагностика та лікування інсуліном є складною проблемою, але хірургічне лікування дозволяє досягти задовільних результатів практично в усіх хворих.

Злоякісну інсуліному ПЗ діагностовано у 5 (13,2%) з 38 хворих. Вони не мали особливої клінічної характеристики. На УЗД утворення вигляда-



Рис. 5. Множинні інсуліноми.

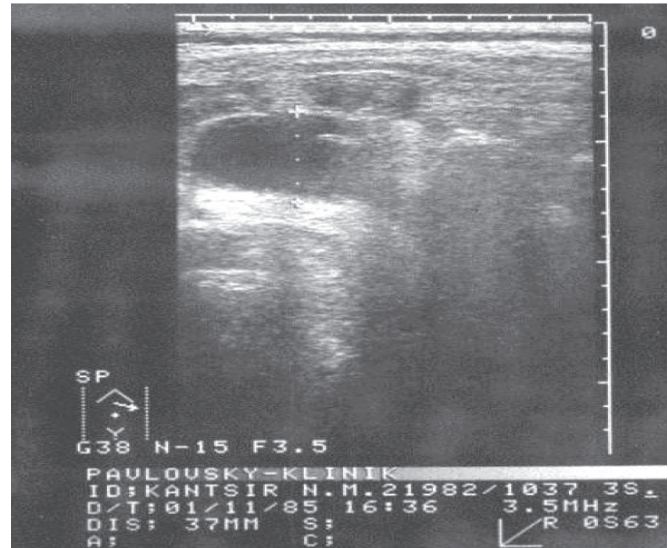


Рис. 6. Злоякісна інсулінома у тілі з переходом на хвіст підшлункової залози, $d = 40$ мм із погано окресленими межами.

ли як осередкові гіпоехогенні вузли розміром $47,5 \pm 8,5$ мм, часто з нечіткими межами внаслідок інфільтрації пухлини.

Встановити діагноз злоякісної інсуліноми за відсутності метастазів як перед операцією, так і під час операції було важко.

У 3 (60%) із 5 пацієнтів діагностовано метастази в регіонарних лімфовузлах, їх видалено під час операції. Вивчено віддалені результати.

П'ятирічне виживання було у 4 (80%) пацієнтів. В однієї хворої зі злоякісною інсуліномою через 14 місяців видалено метастаз із печінки (рис. 6, 7). Вона прожила 20 місяців.

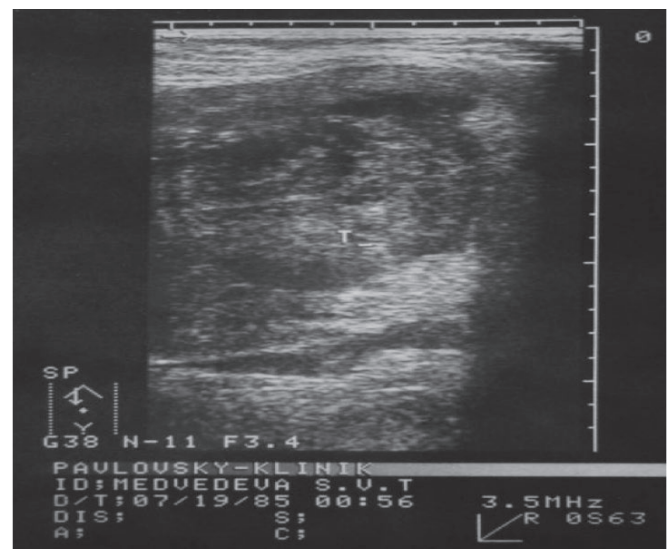


Рис. 7. Метастаз злоякісної інсуліноми в VII сегменті печінки.

Карциноїди в ПЗ локалізуються з частотою 0,5-1% від карциноїдів ШКТ. Крім серотоніну, вони секретують різні поліпептидні гормони [5, 7].

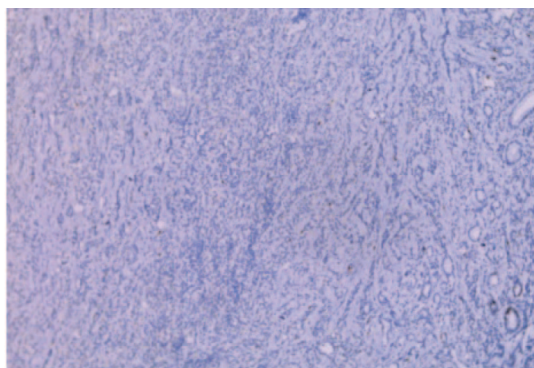


Рис. 8. Негативна імуногістохімічна реакція на хромогранін А у тканині пухлини підшлункової залози (поліклональні антитіла до хромограніну FLEX Polyclonal Rabbit Anti-Human, Code IS50230, DAKO); зб.: ок.×10, об. ×40.

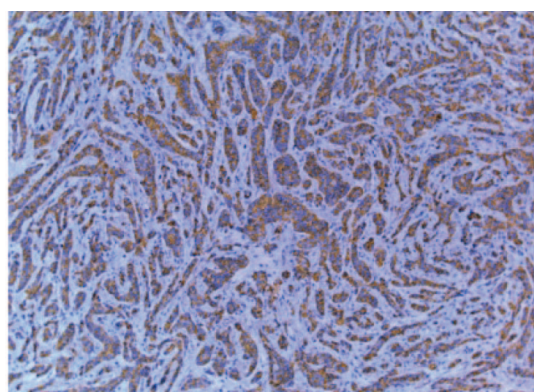


Рис. 9. Імуногістохімічна реакція на хромогранін А (FLEX Polyclonal Anti-Human, Code IS50230, DAKO): різко позитивна цитоплазматична реакція (+++) у популяції пухлинних клітин.

Злоякісний карциноїд ПЗ діагностовано у трьох (6,5%) із 46 хворих на НЕП підшлункової залози. Двоє хворих оперовано навіть у тій ситуації, коли вже були віддалені метастази. Після операції хворим призначали синтетичні аналоги соматостатину. Застосовуючи такий метод лікування, нам вдалося домогтися зменшення метастазів і досягти п'ятирічного виживання в одного хворого, у другого – 18 місяців, третя пацієнтка прожила 12 місяців.

У тканині карциноїду визначали імуногістохімічним методом специфічний білок і пухлинний маркер для НЕП і карциноїдів – хромогранін А, який міститься в їх секреторних гранулах (рис. 8, 9). Даний метод використовували для проведення диференційної діагностики між раком і НЕП ПЗ у суперечливих випадках, а також у пацієнтів із пухлинами різних видів, які неможливо було ідентифікувати під час патологогістологічного дослідження.

Хворим з інсуліномами перед операцією проводили корекцію рівня глюкози в плазмі крові. За дві години перед початком операції, під час хірургічного втручання й у перші дві доби по операції призначали аналоги соматостатину.

Лапаротомним доступом оперовано 35 пацієнтів із НЕП ПЗ: панкреатодуоденальну резекцію виконано 2 хворим, дистальну резекцію ПЗ – 4, резекцію хвоста ПЗ – 6, енуклеацію пухлини із ПЗ – 23 пацієнтам. Лапароскопічним методом оперовано 11 хворих: резекцію хвоста ПЗ виконано 3 хворим, енуклеацію пухлини із ПЗ – 8 пацієнтам.

Порівняли перебіг поопераційного періоду у хворих з інсуліномою, яку видаляли відкритим (без ПДР і дистальної резекції ПЗ) і лапароскопічним методом (табл. 2).

Таблиця 2

Обсяг операції на підшлунковій залозі та поопераційні ускладнення у хворих, оперованих відкритим і лапароскопічним методами

Поопераційні ускладнення	Обсяг операції						Всього n
	ПДР	Дистальна резекція ПЗ	Резекція хвоста ПЗ		Енуклеація пухлини		
			В	Л	В	Л	
Гострий панкреатит	1	1	0	0	0	0	2
Зовнішні панкреатичні нориці	0	3	2	1	2	0	8
Псевдокіста сальникової сумки	0	2	1	0	0	0	3
Всього	1	6	3	1	2	0	13

Примітка: В – відкриті операції; Л – лапароскопічні операції.

У пацієнтів, яким видаляли інсуліноми лапароскопічним методом, зменшувалася тривалість операції, раніше з'являлася перистальтика кишок, вони швидше починали оральне харчування, рідше утворювалися панкреатичні нориці, у зв'язку з чим зменшувалися поопераційний ліжко-день і термін непрацездатності.

Цукровий діабет 1-го типу розвинувся після операції у 13 (28,3%) із 46 хворих: середнього ступеня – у 8 (61,5%), тяжкий – у 5 (38,5%).

ВИСНОВКИ

1. Інсулінома проявлялася різноманітними клінічними симптомами, у зв'язку з чим діагноз ставився пізно, пацієнти довгий час лікувались у неврологів, психіатрів, терапевтів та інших лікарів. Тому хворим із частими непритомностями, судомою нез'ясованого генезу необхідно визначати рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду в плазмі крові під час гіпоглікемічного нападу.
2. УЗД органів черевної порожнини з дуплексним скануванням судин і спіральна КТ із довенним болюсним контрастуванням забезпечує повну інформацію про анатомічне розташування пухлини та магістральних судин.
3. Імуногістохімічне дослідження хромограніну А дає можливість проводити диференційну діагностику між нейроендокринними пухлинами, раком та іншими видами пухлин.
4. Перспективним напрямом хірургічного лікування хворих із НЕП ПЗ є використання лапароскопічних методів з метою завершення діагностики хвороби та проведення подальшого хірургічного лікування хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Akerstrom G. Surgery on neuroendocrine tumours / G. Akerstrom, P. Hellman // *Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 87-109.
2. Al Natour R.H. Incidental finding of bulky retroperitoneal lymphadenopathy in a patient with a primary occult small gastric carcinoid tumor / R.H. Al Natour, Q. Huang, A.M. Sharma [et al.] // *The American surgeon*. – 2012. – Vol. 78, № 4. – P. E224-226.
3. Barakat M. Neuroendocrine tumours / M. Barakat, K. Meeran, S. Bloom // *Endocrine-related cancer*. – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 1-18.
4. Batcher E. Pancreatic neuroendocrine tumors / E. Batcher, P. Madaj, A.G. Gianoukakis // *Endocrine research*. – 2011. – Vol. 36, № 1. – P. 35-43.
5. Burgos A. Carcinoid tumors of the pancreas and biliary tract / In: *The Pancreas* / A. Burgos, Ed. H.G. Beger et al. – Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. – Vol. 2. – P. 1220-1227.

6. Felekouras E. Malignant carcinoid tumor of the cystic duct: a rare cause of bile duct obstruction / E. Felekouras, A. Petrou, K. Bramis [et al.] // *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*. – 2009. – Vol. 8, № 6. – P. 640-646.
7. Janmohamed S. Carcinoid tumours / S. Janmohamed, S.R. Bloom // *Postgrad. Med. J.* – 1997. – Vol. 73. – P. 207-214.
8. Kawamukai K. Costal metastasis: A singular localization of gastrointestinal carcinoid tumor / K. Kawamukai, G. Marucci, S.D. Saverio [et al.] // *Annals of thoracic medicine*. – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 104-106.
9. Klöppel G. The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors. The WHO Classification / G. Klöppel, A. Perren, Ph. Heitz // *Annals New York Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 1014. – P. 13-27.
10. Pasiaka J.L. Carcinoid tumors / J.L. Pasiaka // *The Surgical clinics of North America*. – 2009. – Vol. 89, № 5. – P. 1123-1137.
11. Pearse A.G. The cytochemistry and ultra-structure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. / A.G. Pearse // *J. Histochem. Cytochem.* – 1969. – Vol. 17. – P. 303-313.
12. Rehman H. Carcinoid syndrome / H. Rehman // *Canadian medical Association journal*. – 2009. – Vol. 180, № 13. – P. 1329.
13. Solcia E. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Histological typing of endocrine tumours / E. Solcia, C. Capella, G. Kloppel [et al.]. – Berlin: Springer-Verlag. 2000. – P. 61-68.
14. Spampatti M.P. Unusually aggressive type 1 gastric carcinoid: a case report with a review of the literature / M.P. Spampatti, S. Massironi, R.E. Rossi [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 589-593.
15. Кригер А.Г. Инсулинома: современное состояние проблемы / А.Г. Кригер, А.В. Кочатков, А.Н. Лебедева и др. // *Хирургия*. – 2010. – № 1. – С. 66-70.

РЕЗЮМЕ

Діагностика та хірургічне лікування хворих із нейроендокринними пухлинами

Н.І. Бойко, В.В. Хом'як, Я.І. Гавриш, Р.В. Кемінь

Метою даного дослідження було проведення аналізу сучасних методів діагностики та порівняння способів видалення нейроендокринних пухлин підшлункової залози (НЕП ПЗ) лапаротомним і лапароскопічним методами.

Матеріали та методи. Проведено аналіз чотирьох методів діагностики НЕП ПЗ: УЗД, трансгастральної сонографії, КТ, ангіографії.

Результати та обговорення. Найчутливішим методом діагностики у 93,7% хворих була КТ. НЕП ПЗ діагностовано у 46 хворих: доброякісну інсуліному мали 33 (71,7%) пацієнти, злроякісну – 5 (10,9%), злроякісний карциноід ПЗ – 3 (6,5%), сома-

тостатиному діагностовано у 3 пацієнтів (6,5%), гастриному – у 2 (4,4%). Вік хворих складав від 17 до 83 років.

Висновки. Перспективним напрямом лікування хворих із НЕП ПЗ є використання лапароскопічних методів із метою завершення діагностики хвороби та проведення подальшого хірургічного лікування.

Ключові слова: підшлункова залоза, нейроендокринні пухлини, інсулінома, карциноід.

РЕЗЮМЕ

Диагностика и хирургическое лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы

Н.И. Бойко, В.В. Хомяк, Я.И. Гаврыш, Р.В. Кеминь

Целью данного исследования было проведение анализа современных методов диагностики и сравнение способов удаления нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЕО ПЖ) лапаротомным и лапароскопическим методами.

Материалы и методы. Проведен анализ четырёх методов диагностики НЕО ПЖ: УЗИ, трансагстральной эндосонографии, КТ, ангиографии.

Результаты и обсуждение. Наиболее чувствительным методом диагностики у 93,7% больных была КТ. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЕО ПЖ) диагностировали у 46 больных: доброкачественной инсулиномой болели 33 (71,7%) пациента, злокачественной – 5 (10,9%), злокачественным карциноидом ПЖ – 3 (6,5%), соматостатинома диагностирована у 3 пациентов (6,5%), гастринома – у 2 (4,4%). Возраст больных составлял от 17 до 83 лет.

Вывод. Перспективным направлением хирургического лечения больных НЕО ПЖ является ис-

пользование лапароскопических методов с целью окончания диагностики болезни и проведения дальнейшего операционного лечения больных.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринные опухоли, инсулинома, карциноид.

SUMMARY

Diagnosis and surgical treatment of patients with neuro-endocrine tumors of pancreas

N. Boyko, V. Khomyak, Y. Gavrysh, R. Kemin

Purpose of this study is to analyze the modern methods of diagnostics and comparison the methods of pancreatic neuroendocrine tumors (NET PG) removal using laparotomic and laparoscopic technique.

Materials and Methods. We have analysed efficiency of four methods of localization of neuro-endocrine tumors of pancreas: ultrasound, endoscopic transgastric ultrasound, computed tomography, angiography.

Results. Neuro-endocrine tumors of pancreatic gland were diagnosed in 46 patients: benign insulinoma – 33 (71,7%), malignant insulinoma – 5 (10,9%), malignant carcinoid of pancreatic gland – 3 (6,5%), somatostatinoma – in 3 (6,5%) patients, gastrinoma – in 2 (4,4%) cases. Age of the patients was from 17 to 83 years. The most sensitive was computed tomography – 93,7%.

Conclusion. We have compared results of treatment of patients, who were performed conventional laparotomic and laparoscopic operation. Laparoscopy was efficient operation with favourable postoperative period.

Key words: pancreas, neuroendocrine tumours, insulinoma.

Дата надходження до редакції 17.12.2014 р.