

Эндоскопическая ультрасонография в диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

**Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодинина, А.В. Егоров*, К.В. Шишин,
А.В. Новожилова, Н.А. Курушкина**

Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздравсоцразвития
(директор – академик РАМН В.Д. Федоров)

*ММА им. И.М. Сеченова

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 четырех наблюдениях – множественные. Функционирующие НЭО были выявлены в 19 наблюдениях, нефункционирующие – в семи. Основной задачей эндосонографии являлась дифференциальная диагностика НЭО с аденокарциномой и хроническим панкреатитом, а также гетерогенность опухолей, недоступных визуализации другими лучевыми методами. Среди 27 оперированных больных НЭО подтвердились у 26. В одном наблюдении выявлена аденокарцинома. Эндосонография при функционирующих НЭО является приоритетным методом диагностики, имеющим наиболее высокую чувствительность, специфичность и точность среди всех современных лучевых методов диагностики.

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% от 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 верхних отделов пищеварительного тракта является поджелудочная железа, на долю которой приходится до 70–80% новообразований [1], что составляет около 10% от 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 более внимательно 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 транскutanное 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 тонкоигольной пункции с аспирационной биопсией под ультразвуковым контролем, повышая точность диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы до 94% [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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 им. А.В. Вишневского и клиники факультетской хирургии ММА им. И.М. Сеченова. При распределении по полу женщин было 22 (73,3%), мужчин 8 (26,7%). Средний возраст составил 49 лет. Клинические проявления имели 22 пациента, среди которых у 16 наблюдался гиперинсулинизм, у 3 синдром Золлингера-Элисона 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).

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 In – 111	1	3,3
Оперировано	27	90,0

Эндосонографическое исследование выполняли всем пациентам преимущественно эхоэндоскопами с датчиками радиального сканирования. В трех наблюдениях использовали конвексный эхоэндоскоп, что было обусловлено необходимостью проведения пункции и аспирационной биопсии очага. Оперированы 27 больных. Нейроэндокринные новообразования подтвердились у 26 пациентов, в одном наблюдении выявлена adenокарцинома (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

Таблица 2. Характеристика нейроэндокринных новообразований по результатам хирургического лечения

Характер опухоли	Число пациентов	Всего (%)
Функционирующие нейроэндокринные опухоли	Инсулиномы	16
	Гастриномы	3
Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли	Нейроэндокринный рак	5
	Карциноид	2
Всего		26 (100)

они обычно имеют небольшие размеры. Нефункционирующие опухоли, в противоположность, зачастую достигают больших размеров и хорошо сканируются лучевыми методами. Основной задачей эндосонографии в этих случаях является дифференциальная диагностика этих опухолей, в первую очередь, с панкреатитом, цистаденомой и аденоинкарциномой.

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

Таблица 3. Характеристика функционирующих нейроэндокринных опухолей

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

Все эти новообразования были малого размера - средний размер опухоли составил 1,1 см, локализовались у большинства пациентов в теле железы, имели четкий ровный контур, округлую или овощную 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 ди-

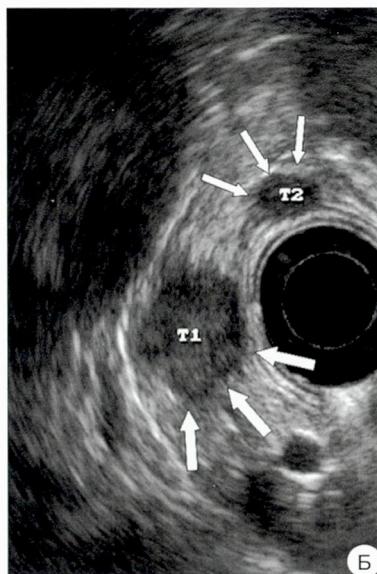
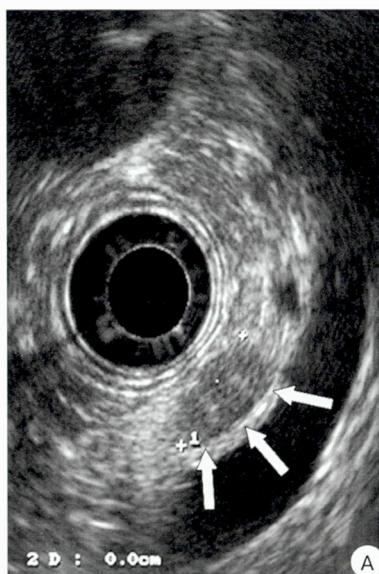


Рис. 1. Эндосонографическая картина инсулином поджелудочной железы (указаны стрелками).
А – солитарная, Б – множественные

гностические трудности возникали при изоэхогенной структуре опухолей малых размеров, их экстраорганической локализации, а также при наличии новообразования на фоне хронического панкреатита. 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 экстраорганско в области ворот селезенки и была расценена при ЭУС как дополнительная долька селезенки.

Гастриномы были выявлены в 3 наблюдениях. Во всех случаях это были опухоли гетерогенной структуры,

имеющие гипер- или изоэхогенный центр и гипоэхогенный «ободок» по периферии (рис. 2).

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 два опухолевых узла в поджелудочной железе (рис. 3 А-Б). При детальном осмотре тонкой кишки выявлены еще пять

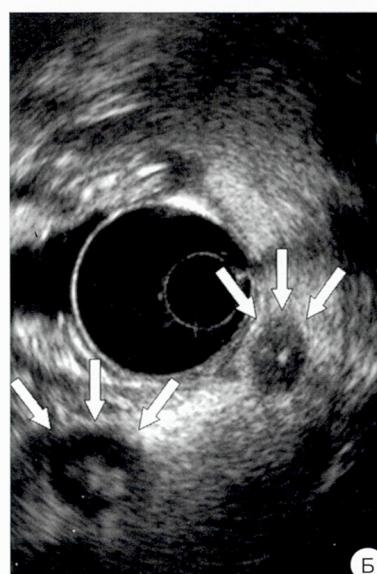
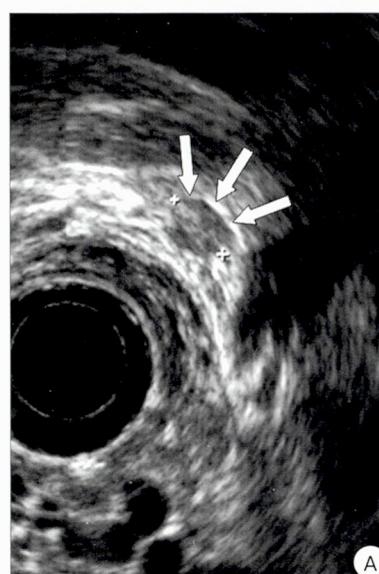


Рис. 2. Эндосонографическая картина гастрином поджелудочной железы (указаны стрелками).
А – солитарная, Б – множественные

узлов, расположенных в подслизистом слое культи двенадцатиперстной кишки (рис. 3 В–Д). При гистологическом исследовании операционного материала выявлены семь опухолевых узлов (рис. 3 Е): два очага в поджелудочной железе и пять в двенадцатиперстной

кишке, имеющие гистологическое строение нейроэндокринной опухоли и дающие положительную реакцию на гастрин – множественные гастриномы.

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

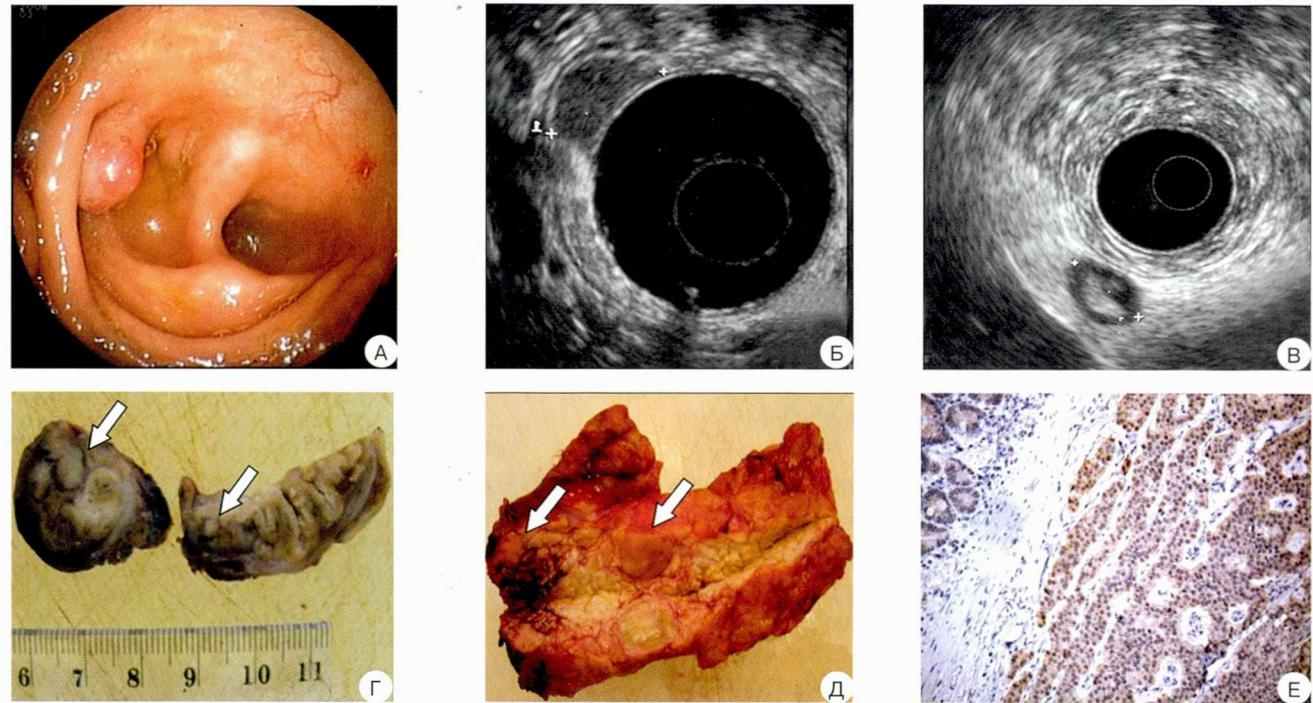


Рис. 3. Гастриномы с мультифокальным поражением: А – эндофото опухоль в стенке культи 12-перстной кишки; Б – Эндосонограмма: опухоль расположена в подслизистом слое 12-перстной кишки; В – эндосонограмма опухоль поджелудочной железы, имеющая характерное неоднородное строение (указаны стрелкой); Г – макроскопическая картина опухолей 12-перстной кишки (указаны стрелкой); Д – макроскопическая картина опухолей поджелудочной железы (указаны стрелкой); Е – гистологическая картина опухолей: положительная реакция на гастрин

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
Форма образования	Хвост ПЖ	1
	Округлая	3
	Овощная	4
Контур опухоли	Ровный	3
	Неровный	4
	Четкий	5
	Нечеткий	2
Структура образования	Однородная	1
	Неоднородная	6

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. 4).

Также при нейроэндокринных опухолях зачастую, несмотря на размеры, не характерна инвазия в сосуды и регионарное метастазирование. Сложности дифференциальной диагностики нейроэндокринных опухолей и хронического панкреатита обусловлены тем, что такие признаки, как неоднородность структуры, наличие анэхогенных и гиперэхогенных зон характерны для обоих заболеваний. Поэтому единственным дифференциально-диагностическим критерием, по нашему мнению, является очаговость поражения (рис. 5).

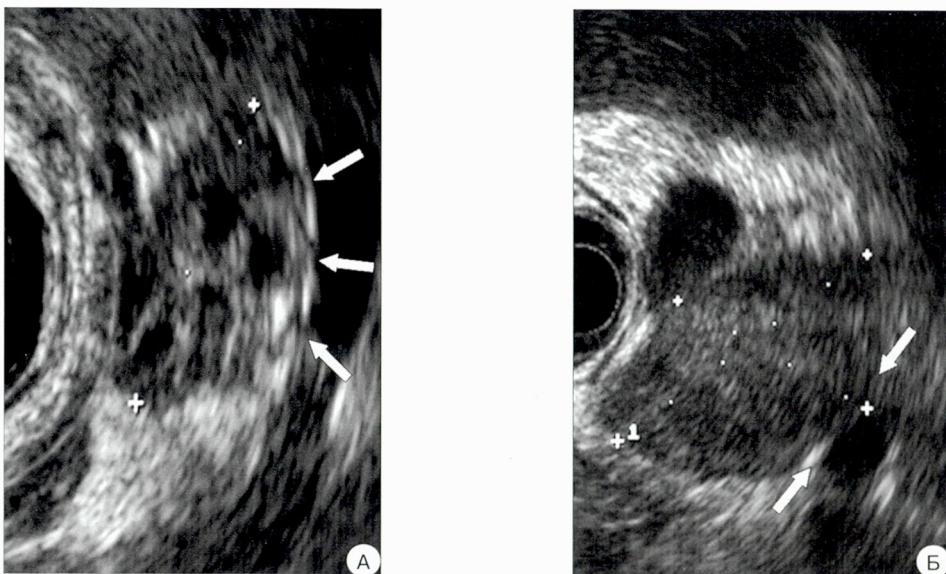


Рис. 4. Дифференциальные критерии нейроэндокринной опухоли и аденокарциномы: А – эндосонограмма нейроэндокринной опухоли образование неоднородного строения с наличием анэхогенных полостей и гиперэхогенными зонами, нет инвазии в сосуды (указано стрелкой); Б – эндосонограмма аденокарциномы опухоль однородной структуры, прорастает стенку сосуда (указано стрелкой).

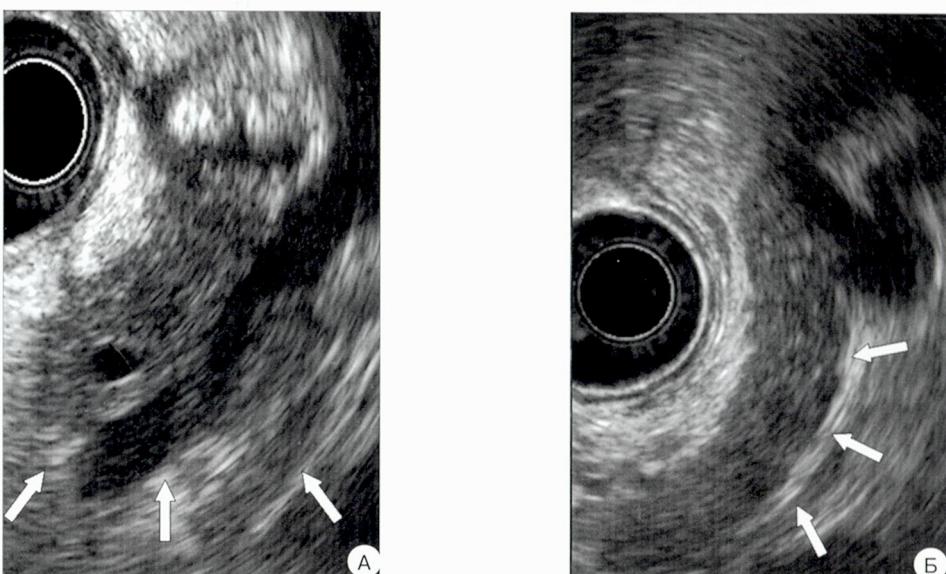


Рис. 5. Дифференциальные критерии нейроэндокринной опухоли и хронического панкреатита. Основным наиболее достоверным критерием является очаговость поражения: А – эндосонограмма нейроэндокринного рака (указано стрелкой); Б – эндосонограмма аутоиммунного хронического панкреатита (указано стрелкой)

Большое значение в этих случаях имеет пункция с аспирационной биопсией под ЭУС-контролем, которая, по нашему мнению, обязательна во всех сомнительных случаях.

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 пан-

креатодуоденального комплекса опухоль была идентифицирована как нейроэндокринный рак. В другом наблюдении образование имело нечеткий неровный контур, полициклическую форму, в его структуре проходила верхняя брызговая вена. Для дифференциальной диагностики была выполнена пункция и аспирационная биопсия 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 ди-

агноз 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 возникает при исследовании больных с функционирующими нейроэндокринными опухолями. Эти мелкие образования гораздо хуже выявляются лучевыми методами а чувствительность, специфичность и точность эндосонографии в этих случаях самая высокая (табл. 6).

погликемический синдром; гастринома проявляется развитием синдрома Золлингера Эллисона, випома проявляется в виде диареи в объеме от 1 до 14–15 литров в сутки (панкреатическая холера), глюкоганома вызывает некролитическую мигрирующую эритему, умеренный сахарный диабет, диарею; серотонин-продуцирующие опухоли проявляются карциоидным 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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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 избыtkом секретируемого гормона и синдромальный диагноз обычно не вызывает затруднений. Для инсулиномы характерен ги-

окружающих органов: боли в животе, потеря массы тела, желтуха, панкреатит [2]. В этих случаях на первое место выходит дифференциальный диагноз новообразования 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, позволяя лишь установить синдромальный диагноз [1].

Транскутанное УЗИ легко доступно, неинвазивно, однако диагностический ресурс этого метода ограничен невозможностью, в большинстве случаев, размерами образования только более 2 см в диаметре. 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 In-111, основана 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 виломы 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% наблюдение [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]. Особенno эффективным метод 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].

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

Значительно расширяются возможности эндосонографии при использовании тонкоигольной 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 сталкивающихся 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. // Практическая онкология – 2005 – Т.6. № 4. – 206 – 212.
2. Кубышкин В.А., Буриев И.М., Абдулкеримов З.А., Гуревич Л.Е., Кочатков А.В. Нейроэндокринные «нефункционирующие» опухоли поджелудочной железы. // Хирургия – 2004 – № 3.
3. Янкин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. // Практическая онкология – 2005 – Т.6. № 4. – 227 – 233.
4. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. // Gastrointestinal Endoscopy – 1999. – 49. – 19–25.
5. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumors // Endocrin. Relat. Cancer. – 2004. – Vol.11. – 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 (1 7). – 941–946.
7. Eriksson B. Management of neuroendocrine foregut tumors. // Neuroendocrinology. – 2004 – Vol.80. – 396 – 404.
8. Gibrill F., Jensen R.T. Somatostatin receptor scintigraphy in the Zollinger-Ellison syndrome. // Ann.Int. Med. – 1997. – Vol. 126. – 741–742.
9. Hellman P., Hennings J., Akerstrom G., Skogseid B. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. British Journal of Surgery – 2005. – 92. – 1508 – 1512.
10. Jensen R.T. Pancreatic neuroendocrine tumors: overview of recent advances and diagnosis. // J Gastrointest Surg – 2006 – 13 (4) – 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 – 13 – 1195 – 1202.
12. Lightdale C.J., Botet J.F., Woodrooff J.M., Brennan M.F. Localization of endocrine tumors of pancreas with endoscopic ultrasonography. // Cancer – 1991. – 68. – 1815–1820.
13. Sato M., Kihara M., Nishitani A., Murao K., Kobayashi S. et al. Large and asymptomatic pancreatic islet cell tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. // Endocrine – 1990. – 115. – 263 – 266.

14. Thompson N.W. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type. // Surgical Oncology of North America – 1998 – 7 – 881–981.
15. Zimmer T., Stolzel U., Bader M. et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptors scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. // Gut – 1996. – 39. – 562–568.

КОНТАКТЫ

Старков Юрий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения эндоскопии Институт хирургии им. А.В. Вишневского
Москва. ул. Серпуховская, Б, 27

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОЖОГОВЫХ СУЖЕНИЙ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

Под редакцией
М. П. КОРОЛЕВА



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО