

## Случай выявления нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости на этапе доклинических проявлений

И. Р. Катерлина<sup>1</sup>, А. П. Дергилев<sup>\*,1,2</sup>, Е. В. Власова<sup>1</sup>, С. Д. Добров<sup>3</sup>, А. А. Марченко<sup>3</sup>,  
О. А. Якубенко<sup>1</sup>, А. И. Бромбин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, г. Новосибирск

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минзурова России

<sup>3</sup> ГБУЗ Новосибирской области «Государственная новосибирская областная клиническая больница»

### The case of exposure of neuroendocrine tumor of pancreas by ultrasound scanning of abdominal organs on the pre-clinical development manifestation period

I. R. Katerlina, A. P. Dergilev, E. V. Vlasova, S. D. Dobrov, A. A. Marchenko,  
O. A. Yakubenko, A. I. Brombin

#### Реферат

Представлено описание случая ранней комплексной диагностики и оперативного удаления «нефункционирующей» нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, случайно выявленной при ультразвуковом исследовании (УЗИ) у взрослого мужчины. При УЗИ на дооперационном этапе был определен объем опухоли 11,2 мл, при компьютерной томографии (КТ) — 26 мл, при послеоперационном патоморфологическом исследовании — 70,2 мл. На представленном примере, на основании заключений лучевых исследований, результатов оперативного вмешательства и гистологического анализа обосновывается целесообразность проведения УЗ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства в режиме скрининга

#### Abstract

In this study is presented the description of the case of early complex detection and operative ablation nonfunctioning neuroendocrine tumor of pancreas, that was accidentally discovered by ultrasound examination of adult man. Volume of the tumor before operative ablation was 11,2 ml, at computer tomography — 26 ml, postmortem — 70,2 ml. In spite of absence of compliant and clinical information, operative intervention, and histological study it is substantiated the suitability of making ultrasound scanning of abdominal organs and retroperitoneal space by screening.

**Key words:** nonfunctioning neuroendocrine tumor of pancreas, ultrasound examination, computer tomography, screening.

\* Дергилев Александр Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.  
Тел.: +7 (383) 346-01-47.  
Электронная почта: a.dergilev@mail.ru

у пациентов при отсутствии жалоб и клинических признаков заболеваний.

**Ключевые слова:** «нефункционирующая» нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, скрининг.

## Обзор литературы

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — новообразования, способные синтезировать биологически активные вещества, источником выработки которых являются клетки диффузной эндокринной системы (ДЭС). Последние способны депонировать предшественников биогенных аминов и синтезировать их наряду с полипептидными гормонами. Генетически клетки ДЭС относятся к клеткам APUD-системы (amine precursor uptake and decarboxilation), поэтому развивающиеся из них опухоли в течение длительного времени назывались апудомами. В отечественной литературе нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы часто называют карциноидами. В зарубежной литературе карциноидами называют только истинные серотонинпродуцирующие опухоли [4].

НЭО органов пищеварения, по разным статистическим данным, выявляются с частотой 12–15 случаев на 1 млн населения.

Среди них новообразования поджелудочной железы встречаются в 70–80 % наблюдений. НЭО поджелудочной железы, наряду с опухолями легких, бронхов, желудочно-кишечного тракта, почек, кожи, составляют менее 1 % всех злокачественных образований у человека [3].

Даже крупные клиники редко имеют опыт лечения более 100 таких пациентов.

По литературным данным, у 65–70 % пациентов выделяют функционирующие НЭО, которые продуцируют одно или несколько биологически активных веществ, определяющих соответствующую клиническую картину. В большинстве наблюдений (75–80 %) у пациентов с НЭО, имеющих клиническую симптоматику, могут развиваться тяжелые патологические состояния, обусловленные гормональной активностью этих опухолей, таких, как гипогликемическая болезнь, синдромы Золлингера — Эллисона, Вернера — Моррисона, клиника глюкагоном и ряд других патологических состояний. Кроме того, к развитию некоторых из этих синдромов может приводить не только новообразование поджелудочной железы, но и НЭО другой локализации — желудка, двенадцатиперстной кишки, а также микроаденоматоз с незидиобластозом.

В случае своевременного установления диагноза НЭО при радикальной операции удовлетворительные результаты лечения пациентов в виде 5-летней выживаемости составляют 80–100 %, а при циторедуктивном вмешательстве — 40–60 % [6].

Однако нередко диагностический поиск начинается только при выявлении отдаленных метастазов и развитии опухолевой кахексии.

Как правило, при наличии клинических проявлений постановка син-

дромного диагноза у пациентов с НЭО не представляет больших сложностей. Труднее обстоит дело с их диагностикой при отсутствии активности опухолей.

Так, в 30–35 % наблюдений развитие НЭО не сопровождается развитием гиперфункциональных синдромов, поэтому такие опухоли часто называют «нефункциональными». Термин «нефункциональные» НЭО весьма условен и отражает лишь отсутствие в картине заболевания специфических симптомов и синдромов. При этом опухолевые клетки могут либо продуцировать функционально инертный гормон, либо вырабатывать его в недостаточных для клинической манифестации количествах. В ином случае эти клетки способны продуцировать гормон, не вызывающий специфических симптомов. Также возможен нарушенный механизм реализации действия гормонов. К такому роду опухолей часто относят РР-, А- и D-клеточные опухоли.

Клиническая картина «нефункциональных» НЭО поджелудочной железы складывается из неспецифичных симптомов, чаще обусловленных сдавлением окружающих органов и тканей, выраженных меньше, чем при других злокачественных новообразованиях поджелудочной железы. Общее состояние больных долгое время остается относительно удовлетворительным.

Синдромы гормональной гиперфункции часто проявляются только на поздних стадиях, когда опухоль достигает больших размеров или выявляются отдаленные метастазы. В связи с этим первично выявленные опухоли часто имеют большие размеры, варьируя от 3,5 до 20 см (в среднем около 10 см) [1].

Анатомическая связь головки поджелудочной железы с общим желчным

протоком и двенадцатиперстной кишкой, относительно быстрое вовлечение их в патологический процесс приводят к тому, что большинство «нефункциональных» НЭО поджелудочной железы диагностируются именно в ее головке (54 %).

К сожалению, в нашей стране диагностика «нефункциональных» опухолей страдает из-за ряда объективных (недостаточно развитая нормативная, диагностическая и лабораторная базы) и субъективных факторов (низкая осведомленность врачей о симптоматике и принципах проведения диагностического поиска НЭО, а также низкая информированность населения).

Диагностические возможности наиболее доступного и распространенного метода лучевой диагностики — УЗИ в настоящее время значительно ограничены отсутствием нормативной базы для скринингового исследования пациентов в целях раннего выявления немых патологий.

Также свою роль при проведении УЗИ играет неудобная локализация образований при их расположении в толще ткани хвоста поджелудочной железы. Последняя при отсутствии подозрительности у врача-диагноста может привести к ложноотрицательному заключению. С учетом всех этих факторов чувствительность УЗИ в раннем выявлении НЭО в зависимости от размеров опухоли и квалификации специалиста, проводящего исследование, варьирует от 15 до 70 % [10].

Эффективным методом обнаружения опухолей в головке поджелудочной железы с возможностью забора биопсийного материала из патологического очага в настоящее время является трансдуоденальное УЗИ.

Чувствительность метода составляет от 77 до 100 %.

На основании результатов УЗИ можно условно выделить карциноиды солидного и кистозно-солидного строения. По данным Г. И. Кунцевич (1999), более часто встречающиеся карциноиды кистозно-солидного строения с одинаковой частотой локализируются в головке и дистальном отделе железы [2].

Дифференциальная диагностика выявленной НЭО чаще всего не вызывает трудностей, так как имеет ряд общих признаков, свойственных как для солидных, так и для кистозно-солидных объемных образований. Чаще всего НЭО представлена образованием неправильной округлой формы, относительно четко отграниченным от паренхимы железы. Эхогенность образований может быть разнообразной — как (более часто) гипоэхогенной, так и (реже) гиперэхогенной.

Среди других методов лучевого исследования наиболее информативна мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием. Чувствительность этого метода достигает 80 %. Чувствительность магнитно-резонансной томографии составляет 20–30 %. Чувствительность селективной ангиографии также достаточно высока и составляет 20–80 %, но метод является инвазивным и не может быть использован так же широко, как МСКТ [8].

Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике НЭО помогает определить распространенность опухолевого процесса, темп роста и «агрессивность» новообразований, но высокая стоимость и вследствие этого малая доступность метода не позволяют его широко использовать [7].

Лабораторная диагностика НЭО в настоящее время основана на определении уровня их неспецифических маркеров и, прежде всего, хромогранина А и синаптофизина. При положительном тесте на неспецифические маркеры и при имеющейся клинической картине опухоли, обусловленной ее гормональной активностью, необходимо определение уровня остальных гормонов, которые может секретировать данное образование. Для этой цели в крови изучается уровень инсулина, проинсулина, С-пептида, гастрин, глюкагона, соматостатина и кальцитонина, а в моче определяется 5-индолауксусная кислота, гистамин и серотонин [5].

Тактика лечения больных с НЭО заключается в медикаментозной коррекции проявлений заболевания до операции, хирургическом удалении или резекции опухоли с удалением метастазов в лимфатических узлах и печени или редукции последних с помощью химиоэмболизации печеночной артерии либо радиочастотной абляции и в медикаментозном контроле симптомов заболевания у неоперабельных больных. В большинстве наблюдений опухоль является резектабельной.

Клиническую уникальность НЭО определяет их медленный рост и вполне благоприятный прогноз жизни даже при наличии метастазов. При таких опухолях считаются целесообразными органосохраняющие (энуклеация опухоли, проксимальная и дистальная резекция поджелудочной железы) и паллиативные операции, направленные на уменьшение объема опухолевой ткани.

Именно поэтому предположение, а тем более морфологическая верификация нейроэндокринного характера опухоли принципиально важны для выбора

тактики лечения пациента. Благоприятный прогноз делает оправданным оперативное лечение НЭО даже при наличии отдаленных метастазов.

Послеоперационная 10-летняя выживаемость при гормонопродуцирующих НЭО составляет 63–92 %. У больных с «нефункционирующими» НЭО прогноз представляется менее благоприятным. 10-летняя выживаемость составляет 54 %, что определяется более поздней диагностикой [9].

При отсутствии метастазирования первичной опухоли 5-летняя выживаемость составляет около 90 %, при наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов — 64 %, при метастатическом поражении печени — 18 % [6].

**Представляем клинический случай** выявления «нефункционирующей» НЭО поджелудочной железы при проведении УЗИ органов брюшной полости.

*Пациент К., 51 год.* В июне 2011 г. выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства на цифровом УЗ-сканере экспертного класса MEDISON ACCUVIX QX в режиме скрининга. На момент исследования пациент не предъявлял никаких жалоб на боли в животе, также у него не было никаких других симптомов, характерных для НЭО. При проведении УЗИ в печени, желчном пузыре, селезенке, почках патологических изменений найдено не было. Было выявлено дополнительное образование неправильной округлой формы сниженной эхогенности, с довольно четкими неровными контурами, с дорзальным псевдоусилением эхо-сигнала, размером 3 × 2,8 × 2,7 см (объем 11,8 мл) неопределенной органной принадлежности, расположенное в верхнем квадранте брюшной поло-

сти, в так называемой зоне — «хвост поджелудочной железы — верхний полюс левой почки — ворота селезенки». При дуплексном сканировании образование выглядело гиповаскулярным. Экстравазальной компрессии магистральных сосудов, признаков их прорастания, а также признаков диффузного перехода на близлежащие ткани выявлено не было. Наиболее отчетливо образование визуализировалось в ортоположении (рис. 1).

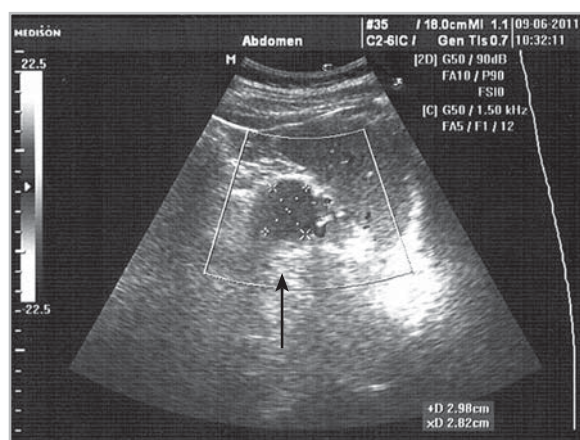


Рис. 1. Ультразвуковое исследование. Дополнительное гипоэхогенное образование в верхнем наружном квадранте брюшной полости (стрелка)

В качестве уточняющего метода исследования была выполнена МСКТ. На компьютерных томограммах изменений формы и размеров головки и тела поджелудочной железы, нарушений дольчатости структуры выявлено не было. Денситометрические показатели паренхимы железы сохранены в пределах нормальных показателей. Было выявлено увеличение объема железы в области хвоста (толщина хвоста железа достигала 3,6 см), сопровождающееся сглаженностью дольчатости структуры. В структуре хвостовой части железы было выявлено дополнительное обра-



зование округлой формы, размерами 3,3 см (вертикальный) — 3,7 см (поперечный) — 4,1 см (переднезадний) (объем 26 мл). Образование прилежало к наружному контуру левой почки на уровне границы верхней и средней третей.

В условиях естественной контрастности плотность образования была изоденсной по отношению к паренхиме поджелудочной железы (+ 33–35 ед. Н), в артериальную фазу ткань образования активно накапливала контрастное вещество (до + 74 ед. Н), контуры образования выглядели четкими, структура однородной.

В паренхиматозную фазу плотность образования опять стала изоденсной к паренхиме железы, в отсроченную фазу прослеживался симптом вымывания контрастного вещества, плотность образования снизилась до + 52 ед. Н, четко визуализировалась капсула толщиной до 0,4 см. Признаков расширения вирсунгова протока, патологических изменений в перипанкреатической клетчатке, гиперплазии лимфоузлов, признаков метастатического поражения печени выявлено не было (рис. 2).

При биохимическом исследовании уровень углеводного антигена в крови (маркер карциномы поджелудочной железы — СА-19-9) составил 10 Ед/мл (при референсных значениях < 37) и свидетельствовал о вероятном наличии у пациента «нефункционирующей» НЭО поджелудочной железы.

Хирургом во время консультативного приема было предложено оперативное удаление опухоли, от которого пациент в связи с отсутствием жалоб категорически отказался, не придав особого значения неприятной для себя новости.

Через 2 мес, при выполненном в качестве метода динамического наблюде-

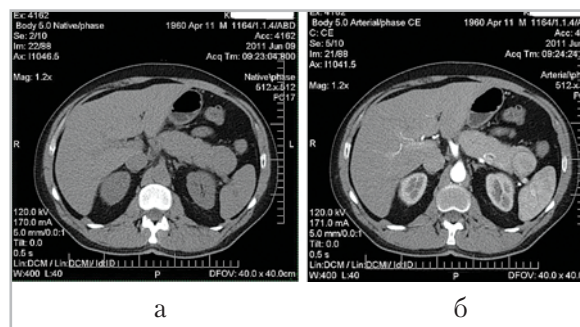


Рис. 2. Компьютерные томограммы брюшной полости и забрюшинного пространства в аксиальных плоскостях: *а* — изображение в условиях естественной контрастности: ткань образования изоденсна паренхиме поджелудочной железы; *б* — изображение в артериальную фазу контрастирования: неоднородное, выраженное в большей степени по периферии, накопление контрастного вещества тканью образования

ния УЗИ размеры опухоли достоверно не изменились. После разъяснительной беседы пациент дал согласие на оперативное лечение.

При эзофагогастродуоденоскопии, выполненной в объеме предоперационного исследования, была выявлена эритематозная (очаговая) гастропатия. В биохимическом и клиническом анализе крови, коагулограмме, общем анализе мочи патологических изменений выявлено не было. С учетом расположения и размеров опухоли была выполнена дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией.

В патологоанатомическое отделение на исследование единым блоком был прислан материал, представленный резецированной частью поджелудочной железы длиной 9 см и селезенкой размером 10 × 6,5 × 4 см. Капсула поджелудочной железы не напряжена, на разрезах ткань железы серо-желтого цвета, дольчатая. В 5,5 см от края резекции

железы и в 2 см от селезенки определялось четко отграниченное образование в капсуле (5 × 6 × 4,5 см, объем 70,2 мл) мягкоэластичной консистенции, желто-коричневого цвета на разрезах, относительно однородной структуры. Край резецированной железы обычного строения, без признаков опухолевого роста. Селезенка синюшно-серая, эластичная, капсула ее тонкая, пульпа темно-вишневого цвета, дает скудный соскоб.

Гистологическое исследование подтвердило нейроэндокринный характер образования. Микроскопически узел в поджелудочной железе представлен опухолевой тканью, построенной из средней величины крупных клеток с умеренным полиморфизмом ядер, довольно обширным ободком эозинофильной и оптически пустой цитоплазмы, формирующих солидные, альвеолярные, трабекулярные, псевдожелезистые и железистые структуры, в части препаратов — с периваскулярной ориентацией, с большим количеством сосудов капиллярного и синусоидного типа (рис. 3).

Митотическая активность клеток очень низкая (0–1 митоз в 10 репрезентативных полях зрения). При окраске по Гримелиусу в цитоплазме опухолевых клеток выявлена нежная гранулярность. Фиброзная капсула опухоли довольно широкая, признаков инвазии опухолевой ткани в капсулу и сосуды не выявлено, некрозы не обнаружены. В окружающей опухоль ткани поджелудочной железы — дистрофические изменения, отек интерстиция. В сохраненной паренхиме поджелудочной железы признаков опухолевого роста выявлено не было. В парапанкреатической клетчатке выявлены очаговые кровоизлияния и легкая очаговая лимфоцитарная инфильтрация. В селезенке — неравно-

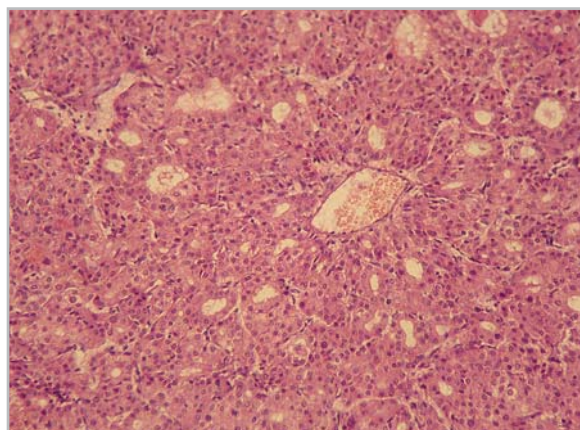


Рис. 3. Гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином. × 200. Клетки опухоли формируют железистые и трабекулярные структуры с периваскулярной ориентацией

мерное кровенаполнение красной пульпы, склероз артериол.

Для верификации нейроэндокринной природы опухоли использовали иммуногистохимические маркеры широкого спектра: антитела к Chromogranin A и Synaptophysin, а также антитела к гормонам (инсулину, глюкагону, соматостатину, гастрину, панкреатическому полипептиду, серотонину, кальцитонину, адренокортикотропному гормону). Для выявления протоковой дифференцировки опухолей использовали антитела к Cytokeratin широкого спектра и селективно к Cytokeratin 19, карциноэмбриональному антигену, эпителиально-мембранному антигену и к белку p53 (табл.).

Опухолевые клетки экспрессировали CD 56 (Clone SPM 128, Spring Bioscience), S 100 (Polyclonal Rabbit Anti-Cow, Dako) (рис. 4), NSE (Polyclonal Antibody, Spring Bioscience), Cytokeratin 8 (Clone C 51, BioGenex) (рис. 5). Около половины клеток экспрессировало панцитокератин (Cytokeratin, Clone MM-1

## Иммуногистохимическое исследование

Наименование антител	Результат
CD 56 (Clone SPM 128, Spring Bioscience)	+
CD 34 (Clone QBEnd 10, Dako)	-
Vimentin (Clone V9, Dako)	-
Chromogranin A (Clone LK2H10, BioGenex)	-/+
S 100 (Polyclonal Rabbit Anti-Cow, Dako)	+
NSE (Polyclonal Antibody, Spring Bioscience)	+
Cytokeratin (Clone MM-1 16, Dako)	+/-
Synaptophysin (Clone Snp 88, BioGenex)	-/+
Cytokeratin 8 (Clone C 51, BioGenex)	+
EMA (Clone E 29, Diagnostic BioSystems)	-/+
Ki-67 (Clone MIB-1, Dako)	Позитивных клеток 0–1 в 10 репрезентативных полях зрения

16, Dako). В единичных клетках опухоли экспрессировался Chromogranin A (Clone LK2H10, BioGenex) и Synaptophysin (Clone Snp 88, BioGenex) (рис. 6). Маркер пролиферативной активности (Ki-67, Clone MIB-1, Dako) экспрессировался в ядрах 0–1 клетки в 10 репрезентативных полях зрения. Антитело к CD 34 (Clone QBEnd 10, Dako) выявило сеть сосудов капиллярного и синусоидного типа.

Патогистологическое заключение: гистологическое строение опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток (с учетом размера опухоли и низкой митотической активности) соответствуют «нефункционирующей» НЭО поджелудочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом.

Пациент в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение онколога.

Таким образом, проведенное в режиме скринингового исследования УЗИ органов брюшной полости позволило не только выявить у взрослого мужчины на раннем, доклиническом этапе «нефункционирующую» НЭО поджелудочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом.

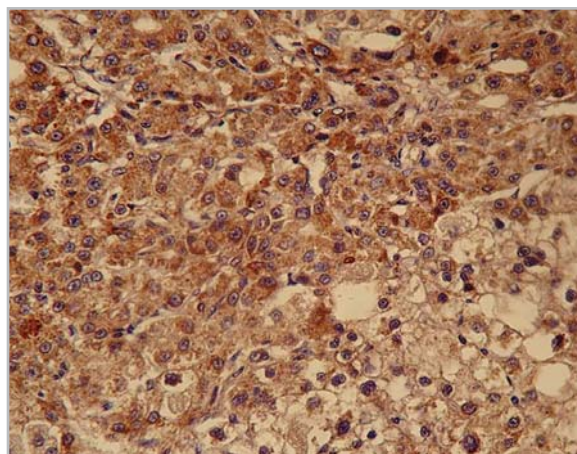


Рис. 4. Гистологический препарат. × 400. Опухолевые клетки экспрессируют S 100



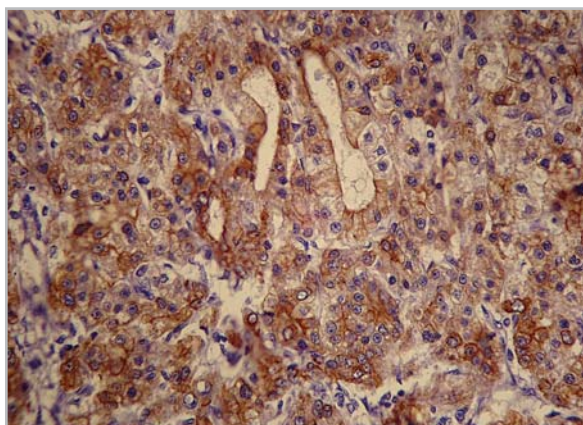


Рис. 5. Гистологический препарат. × 400. Опухолевые клетки экспрессируют Cytokeratin 8

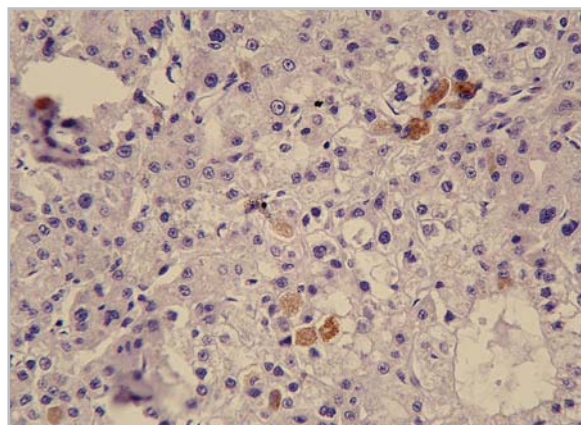


Рис. 6. Гистологический препарат. × 400. Единичные опухолевые клетки экспрессируют Synaptophysin

ственным потенциалом, но и своевременно радикально хирургически ее удалить.

### Заключение

Несомненно, что клинически немые НЭО поджелудочной железы, включая также большинство панкреатических пептид-, глюкагон- и соматостатинпродуцирующих опухолей, представляют собой очень сложную для диагностики группу заболеваний. И хотя при исследовании содержания гормонов в крови их уровень остается нормальным или незначительно повышенным, при иммуногистохимическом исследовании удастся определить продукцию клетками опухоли того или иного гормона. При их своевременном выявлении диагностические возможности большинства современных методов дооперационной диагностики не превышают 50–60 %, а их комбинированное применение в различных сочетаниях позволяет диагностировать до 80–95 % НЭО и их отдаленных метастазов.

В настоящее время среди всех методов лучевой диагностики УЗИ являет-

ся наиболее доступным (необходимая для его проведения аппаратура имеется практически во всех лечебных заведениях) и безвредным (метод не требует применения ионизирующего излучения). Выявление при проведении УЗИ «нефункционирующей» НЭО поджелудочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом у пациента в зрелом трудоспособном возрасте продемонстрировало актуальность постановки вопроса о правовом обеспечении обоснования УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в качестве скринингового исследования. Ранняя диагностика заболеваний (в том числе и НЭО) органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволит значительно повлиять на улучшение здоровья населения и сохранение его трудоспособности.

### Список литературы

1. Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М.: Медицина, 2001. 207 с.
2. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии / Под.

- ред. Г. И. Кунцевич. Минск: Кавалер Паблишерс, 1999. С. 56.
3. *Benjgard S. A., Forssell-Aronsson E., Wangberg B. et al.* Intraoperative tumor detection using  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe1-octreotide and a scintillation detector // *Eur. J. of Nucl. Med.* 2001. V. 28 (10). P. 1456–1462.
  4. *Creutzfeldt W.* Carcinoid tumors: development of our knowledge // *Wld. J. Surg.* 1996. V. 20. P. 126–131.
  5. *Kolby L., Bernhardt P., Sward C. et al.* Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumor volume // *Regul. Pept.* 2004. V. 120 (1–3). P. 269–273.
  6. *Modlin L. M., Lye K. D., Kidd M. A.* 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer.* 2003. V. 97. P. 934–959.
  7. *Pasquali C., Rubello D., Sperti C. et al.* Neuroendocrine tumor imaging: can  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? // *Wld. J. Surg.* 1998. V. 22. P. 588–592.
  8. *Pelage J. P., Soyer P., Boudiaf M. et al.* Carcinoid tumors of the abdomen: CT features // *Abdom. Imag.* 1999. V. 24. P. 240–224.
  9. *Soga J., Yakuwa Y.* The gastrinoma Zollinger – Ellison syndrome: statistical evaluation of a japanese series of 359 cases // *J. Hep. Bil. Pancr. Surg.* 1998. V. 5. P. 77–85.
  10. *Thoeni R. F., Mueller-Lisse U. G., Chan R. et al.* B Detection of small, functional islet tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity // *Radiol.* 2000. V. 214. P. 483–490.