

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.2.21

УДК 616.43-006-07-08(035.3)

Богомолов Н.И.¹, Пахольчук П.П.², Соловьев В.Ю.², Томских Н.Н.¹, Гончаров А.Г.¹,
Гончарова М.А.³, Ленская Ю.Ю.³, Голякова А.С.³

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИНСУЛИНОМЫ

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
(672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

² ГУЗ «Краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Забайкальского края
(672000, г. Чита, ул. Коханского, 7, Россия)

³ ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро»
(672000, г. Чита, ул. Матвеева, 64, Россия)

Представлен клинический случай успешного лечения атипично протекавшей нейроэндокринной опухоли (НЭО) – инсулиномы хвоста поджелудочной железы.

Субстратом опухолевого процесса являются эндокринные и экзокринные клетки диффузной нейроэндокринной системы.

В систематизации НЭО наиболее популярными являются гистологические классификации ВОЗ (2010) по системе TNM и по ENETS и AJCC. Из всех НЭО поджелудочной железы на инсулиному приходится самое большое количество случаев – 1–2 человека на миллион населения в год. В лечении НЭО доминируют хирургические методы.

Вышесказанное подтверждает представленное клиническое наблюдение больной 63 лет, многократно обследованной в клиниках города. В ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Чита ей диагностирована опухоль хвоста поджелудочной железы (инсулинома?). Больная оперирована. Выполнено удаление опухолевого конгломерата, включавшего хвост поджелудочной железы, селезенку и фрагмент левого купола диафрагмы с регионарными лимфоузлами. Отдалённых метастазов выявлено не было. Макропрепарат: плотная опухоль серо-белого цвета исходит из хвоста поджелудочной железы, прорастает селезенку и купол диафрагмы. Послеоперационный период протекал тяжело. Гистологическое заключение: опухоль состоит из аденоподобных трабекулярных, лобулярных, солидных структур из относительно мономорфных средних размеров клеток с округлыми ядрами и хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой. Распространённая васкулярная инвазия.

Запоздалая диагностика, обусловленная вариантом атипичного течения опухоли, привела к вовлечению в процесс селезенки и левого купола диафрагмы, сопровождавшемуся метастазами в регионарные лимфоузлы. Проблема своевременной диагностики и лечения НЭО остаётся трудной и сложной и требует объединения усилий эндокринологов, онкологов, хирургов, рентгенологов и патоморфологов.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, диагностика, хирургическое лечение

CASE HISTORY OF BELATED DIAGNOSIS OF INSULINOMA

Bogomolov N.I.¹, Pakholchuk P.P.², Solovyov V.Y.², Tomskikh N.N.¹, Goncharov A.G.¹,
Goncharova M.A.³, Lenskaya Y.Y.³, Golyakova A.S.³

¹ Chita State Medical Academy
(ul. Gorkogo 39a, Chita 672090, Russian Federation)

² Regional Clinical Hospital
(ul. Kokhanskogo 7, Chita 672000, Russian Federation)

³ Zabaykalsky Regional Anatomic Pathology Bureau
(ul. Matveeva 64, Chita 672000, Russian Federation)

A clinical case of an atypical course of neuroendocrine tumor (NET, insulinoma) of the tail of the pancreas is described. The histologic classification of WHO (2010) according to TNM and ENETS and AJCC is recognized worldwide. Of all pancreatic NET, insulinoma accounts for the highest number of cases, 1-2 people per million population per year. In the treatment of NET surgical methods dominate.

We present the clinical observation of a 63-year-old patient with atypical clinic who was repeatedly examined in the city hospitals. At the final stage, in the Chita State Medical Academy of Chita, the tumor of the pancreatic tail (insulinoma?) was diagnosed. The patient was operated. The tumor conglomerate including pancreatic tail, spleen and fragment of the left dome of the diaphragm with regional lymph nodes and fiber was intraoperatively detected and removed. The revision operation did not reveal any distant metastases. The macro preparation was a dense tumor of gray-white color; emanating from the tail of the pancreas with sprouting into the spleen and the left dome of the diaphragm. The postoperative period was severe, it was difficult to adjust carbohydrate metabolism. Histological conclusion: the tumor consists of adenoid-like trabecular, lobular, solid structures from relatively monomorphic mean sized cells with rounded nuclei and well expressed eosinophilic cytoplasm. Disseminated vascular invasion was noted.

A belated diagnosis caused by an atypical variant of NET led to the involvement of the spleen and the left dome of the diaphragm, accompanied by metastases to the regional lymph nodes. Timely diagnosis of NET and subsequent treatment remains a difficult and complex task; it is necessary to consolidate the efforts of endocrinologists, oncologists, surgeons, radiologists and pathomorphologists.

Key words: neuroendocrine tumor, diagnosis, surgical treatment

ОБОСНОВАНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО), являясь редкой формой злокачественных новообразований, не имея патогномичных клинических признаков, приводят не только к поздней диагностике, но, подчас, и к неправильной тактике лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать и проанализировать клиническое наблюдение инсулиномы хвоста поджелудочной железы с рекомендациями по тактике диагностики и лечения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Произведена обработка клинического материала в виде данных из истории болезни, результатов средств визуализации, гистологических и гистохимических исследований операционного препарата. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Уникальна эволюция взглядов хирургов, онкологов, эндокринологов и морфологов на нейроэндокринные опухоли (НЭО) на протяжении столетия их изучения. Этот термин в современной медицине наиболее употребим, хотя для подобных опухолей в лёгком, червеобразном отростке, желудке, поджелудочной железе по-прежнему используют иное наименование – карциноид. Признано существование диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС), эндокринные и экзокринные клетки которой могут локализоваться в виде опухолей в разных органах и продуцировать разнообразные биологически активные вещества. Для клеток ДНЭС свойственны общие иммунофенотипические особенности в виде положительной реакции с антителами к общим нейроэндокринным маркерам – хромогранину А и синаптофизину. Наибольшее разнообразие подобных процессов встречается в поджелудочной железе: один тип НЭО развивается из ортотопических активно функционирующих нормальных клеток (инсулинома, глюкагонома, соматостатинома) и второй тип – из эктопических, в норме отсутствующих клеток (гастроиннома, ВИПома, карциноид) [1, 3–6].

Сохраняются терминологические расхождения в характеристике опухолей, коснулись существенные изменения и классификации НЭО. Из старых терминов чаще всего употребляется «карциноид», сохранивший место в названии отдельных опухолей, и «апудома», ещё встречающаяся в публикациях. Многочисленные классификации НЭО опирались на эмбриологические, анатомические, морфологические, биохимические и клинические признаки

проявлений процессов. В настоящее время в систематизации НЭО наиболее популярными являются гистологические классификации по ВОЗ (2010) по системе TNM – по ENETS и AJCC. Классификация по ENETS по степени злокачественности, основанная на степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности (индекса пролиферации – Ki-67) опухоли, имеет три градации (Grade): G1, G2 и G3. На этой основе выделены НЭО поджелудочной железы высокодифференцированные низкой степени злокачественности (NET G1 и G2) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточные и крупноклеточные) высокой степени злокачественности (NET G3). Карциноиды, как серотонинпродуцирующие опухоли, выделены в отдельную группу НЭО. Важна функциональная оценка НЭО. Функционирующие НЭО проявляются клиническими синдромами (синдромные), нефункционирующие (бессиндромные) могут быть спорадическими и наследственными формами заболевания, при которых отсутствуют клинические симптомы гиперсекреции гормонов, и обнаруживаются они чаще всего при патологоанатомическом исследовании [3, 4].

Из всех НЭО поджелудочной железы на инсулиному приходится самое большое количество случаев. Считают, что они встречаются у 1–2 человек на 1 миллион населения в год [6].

Диагностика НЭО трудна, известны некоторые биохимические маркеры, при функционирующих опухолях может меняться уровень гормонов. Значение инструментальных средств визуализации всё более возрастает. При болюсном контрастировании во время КТ-исследования в ряде случаев можно предположить локализацию НЭО по изо- или гиподенсным участкам изучаемого органа [4]. Дооперационная верификация процесса сложна, а при ряде опухолей – пока невозможна. Ряд авторов удовлетворены результатами интраоперационного УЗ-исследования.

В лечении НЭО доминируют хирургические методы. Объёмы операций варьируют от энуклеации опухоли при органосохраняющих технологиях до расширенных резекций с лимфаденэктомией в регионарных бассейнах лимфатической системы.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 63 года, многократно находилась на обследовании и лечении во всех клиниках г. Читы. В ГУЗ ККБ полностью обследована в эндокринологическом отделении по поводу сахарного диабета в 2013 г. При КТ-исследовании высказано подозрение об опухоли (инсулинома?) хвоста поджелудочной железы. Пациентка переведена в отделение общей хирургии и помещена в отделение реанимации для предоперационной подготовки. Пациентка жаловалась на общую слабость, недостаточную ориентацию в обстановке, кратковременные потери сознания с судорогами, нарушение сна, аппетита, жажду, похудание;

эпизодически беспокоили боли в сердце, повышалось АД до 180/90 мм рт. ст. В общей сложности считает себя больной около 6 лет, состояла на учёте у эндокринолога. При исследовании уровня глюкозы крови отмечалась высокая нестабильность показателей, особенно на протяжении последних полутора лет. Уровень глюкозы крови колебался от 1,6 до 24 ммоль/л. Во время стационарного лечения применяли инсулин. Осмотрена неврологом, психиатром, кардиологом, многократно – эндокринологом и хирургом. Дома и в стационаре отмечалась длительная потеря сознания, при этом уровень глюкозы крови снижался до критических цифр (1,0 ммоль/л). На консилиуме врачей заподозрен органический гиперинсулинизм, и впервые высказано мнение о существовании НЭО, что подтверждало КТ-исследование. На обзорном снимке грудной клетки отмечено высокое стояние куполов диафрагмы, на ЭКГ – диффузно-мышечные изменения, блокада правой ножки пучка Гиса. Гликемический профиль: 7,6; 1,3; 16,4; 5,8 ммоль/л. Анализ крови без существенных изменений, СОЭ – 28 мм/час. УЗИ абдоминальное: из-за повышенного газообразования трудно визуализировать поджелудочную железу и селезёнку. Печень однородной структуры, желчный пузырь атоничный. Живот участвует в акте дыхания, мягкий, умеренно болезненный в верхних отделах. Гинеколог: менопауза, патологии не выявлено. Уровень гормонов проверить не удалось. Больная многократно отказывалась от операции, получить письменное согласие удалось только от дочери. Под общим обезболиванием выполнена срединная надпупочная лапаротомия. Рассечена желудочно-ободочная связка до ворот селезёнки. Обнаружен опухолевый конгломерат, включающий хвост поджелудочной железы, селезёнку и левый купол диафрагмы, увеличенные лимфоузлы по ходу селезёночных сосудов, опухоль подвижна, связи с левой почкой и аортой нет. Отдалённых метастазов не выявили. Решено удалить опухолевый конгломерат единым блоком (рис. 1). Мобилизован хвост и тело поджелудочной железы, перевязаны и пересечены на протяжении селезёночные сосуды, короткие желудочно-селезёночные сосуды, пересечены связки селезёнки. Поджелудочная железа, отступая от видимой границы опухоли в проксимальном направлении в 3–4 см, пересечена, главный проток и кровоточащие сосуды прошиты и перевязаны, дистальная часть железы с селезёнкой и фрагментом левого купола диафрагмы удалены единым блоком, выполнена лимфаденэктомия, три узла плотные, заметно увеличены. Целостность купола диафрагмы восстановлена П-образными швами. Визуализирована левая почечная вена, артерия, аорта и левая почка с надпочечником. Контроль инородных тел, гемостаза, дренажная трубка к ложу опухоли выведена через левое подреберье. Макропрепарат: плотная опухоль серо-белого цвета, исходит из хвоста поджелудочной железы, прорастает селезёнку и купол диафрагмы. Послеоперационный период протекал тяжело, пациентка экстубирована только на 4-е сутки, отмечалась гипогликемия, гипотония, нарушение сознания. Переведена в отделение общей хирургии на 10-е сутки после операции. Выписана из стационара на 22-е сутки

после вмешательства, заживление раны первичным натяжением. Через 6 мес. после контрольного обследования пациентка покинула территорию края.



Рис. 1. Пациентка Б. Операционный макропрепарат. Опухоль (инсулинома) хвоста поджелудочной железы с прорастанием в селезёнку.

Fig. 1. Patient B. Operational macro preparation. Tumor (insulinoma) of the pancreas tail invading the spleen.

Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: опухоль состоит из аденоподобных трабекулярных, лобулярных, солидных структур из относительно мономорфных средних размеров клеток с округлыми ядрами и хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой. Распространённая васкулярная инвазия, метастатическое поражение лимфоузла. Положительная реакция на хромогранин, Ki 67 менее 1 %. Клинический диагноз: нейроэндокринноклеточная опухоль (инсулинома) поджелудочной железы, IIb стадия, T3N1M0. Морфологический диагноз: высокодифференцированная инсулинома. Осложнения: нет. Представлена на онкокомиссию, рекомендовано наблюдение в онкодиспансере и у эндокринолога (рис. 2–4).

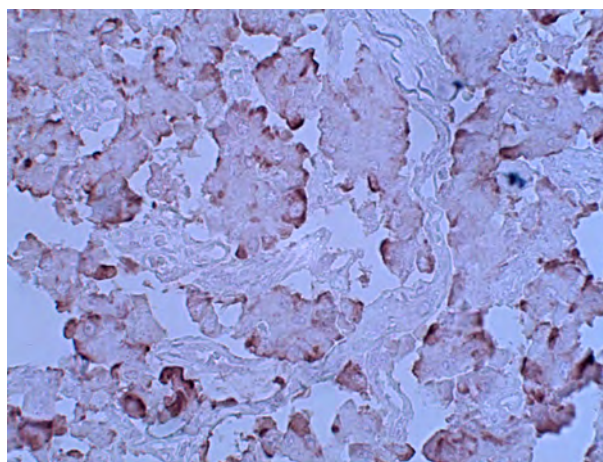


Рис. 2. Пациентка Б. Хвост поджелудочной железы. Операционный материал. Инсулинома. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. ×200.

Fig. 2. Patient B. The tail of the pancreas. Operational material. Insulinoma. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification ×200.

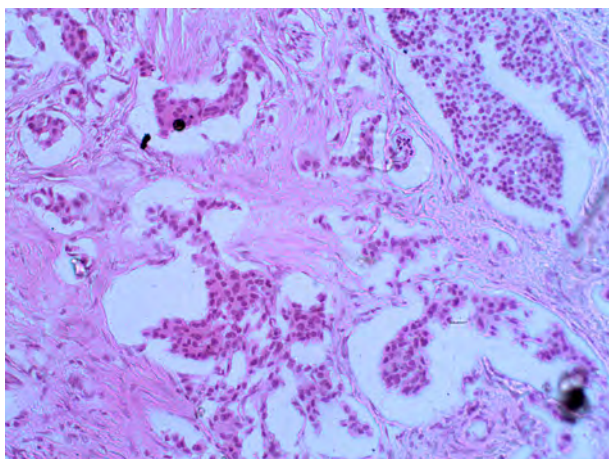


Рис. 3. Пациентка Б. Хвост поджелудочной железы. Операционный материал. Инсулинома. Иммунная гистохимия. Хромогранин, слабая цитоплазматическая экспрессия. Ув. $\times 400$.

Fig. 3. Patient B. The tail of the pancreas. Operational material. Insulinoma. Immune histochemistry. Chromogranin, weak cytoplasmic expression. Magnification $\times 400$.

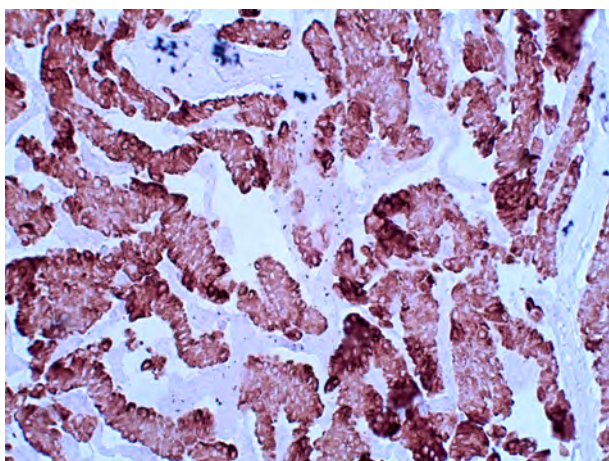


Рис. 4. Пациентка Б. Хвост поджелудочной железы. Операционный материал. Инсулинома. Иммунная гистохимия. Мембранная яркая экспрессия ЦК A1/A3. Ув. $\times 200$.

Fig. 4. Patient B. The tail of the pancreas. Operational material. Insulinoma. Immune histochemistry. Vivid membrane expression of cytokeratins A1/A3. Magnification $\times 200$.

Поздняя диагностика инсулиномы объясняется вариантом атипичного её течения, когда эпизоды гипергликемии сменялись тяжёлой гипогликемией, вплоть до прекоматозного состояния. Усилия врачей-интернистов позволили заподозрить наличие функционирующей НЭО и использовать весь комплекс диагностических исследований.

Запоздавшая диагностика сказалась на вовлечении в процесс селезёнки и левого купола диафрагмы, сопровождающемся метастазами в регионарные лимфоузлы. Вместе с тем, следует отметить, что при оперативном пособии удалось удалить опухолевый

конгломерат с метастазами в границах здоровых тканей. После операции, как уже было сказано выше, онкокомиссия не нашла показаний для лучевой и химиотерапии, рекомендовав наблюдение.

Проблема диагностики и лечения НЭО остаётся трудной и сложной, необходима консолидация усилий эндокринологов, онкологов, хирургов, рентгенологов и патоморфологов. Нужна и возможна ли дооперационная морфологическая верификация процесса? В каких стационарах необходимо оперировать таких больных? Необходимо ли комплексное лечение при обнаружении НЭО? Эти и другие вопросы требуют решения, необходимо и улучшение технической оснащённости операционного блока и лабораторной службы.

Окончательная диагностика оказалась возможной только после исследования операционного или секционного материала.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Кочатков А.В., Кубышкин В.А., Кригер А.Г. Диагностика нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы // Хирургия. – 2014. – № 2. – С. 8–15.
Kochatkov AV, Kubyshkin VA, Kriger AG. (2014). Diagnostics of neuroendocrine neoplasms of the pancreas [Diagnostika neyroendokrinnykh neoplaziy podzheludchnoy zhelezy]. *Khirurgiya*, (2), 8-15.
2. Кригер А.Г., Кочатков А.В., Лебедева А.Н., Горин Д.С. Инсулинома: современное состояние проблемы // Хирургия. – 2010. – № 1. – С. 66–69.
Kriger AG, Kochatkov AV, Lebedeva AN, Gorin DS. (2010). Insulinoma: current state of the problem [Insulinoma: sovremennoe sostoyanie problemy]. *Khirurgiya*, (1), 66-69.
3. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей / Под ред. М. Кэплина, Л. Кволса; пер. с англ. – М.: Практическая медицина, 2010. – 224 с.
Caplin M, Kvols L. (eds.). (2010). Handbook of neuroendocrine tumors: Their current and future management [Neyroendokrinnye opukholy: rukovodstvo dlya vrachey]. Moskva, 224 p.
4. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1264 с.
Paltsev MA, Kakturskiy LV, Zayratyants OV. (2011). Pathological anatomy: national guidelines [Patologicheskaya anatomiya: natsional'noe rukovodstvo]. Moskva, 1264 p.
5. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Морфология нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – № 140 (1). – С. 12–15.
Pinskiy SB, Beloborodov VA, Batoroev YK, Dvornichenko VV. (2016). Morphology of gastrointestinal neuroendocrine tumors [Morfologiya neyroendokrinnykh opukholey pishchevaritel'noy sistemy]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 140 (1), 12-15.

Сведения об авторах Information about the authors

Богомолов Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: mangutonon@yandex.ru)

Bogomolov Nikolay Ivanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy (672090, Chita, ul. Gorkogo, 39a; e-mail: mangutonon@yandex.ru)

Пахольчук Павел Петрович – заведующий отделением общей хирургии, ГУЗ «Краевая клиническая больница» (672000, г. Чита, ул. Коханского, 7; e-mail: 79145253200@yandex.ru)

Pakholchuyuk Pavel Petrovich – Head of the Department of General Surgery, Regional Clinical Hospital (672000, Chita, ul. Kokhanskogo, 7; e-mail: 79145253200@yandex.ru)

Соловьев Вадим Юрьевич – торакальный хирург отделения общей хирургии, ГУЗ «Краевая клиническая больница» (e-mail: Solnataya@mail.ru)

Solovyov Vadim Yurievich – Thoracic Surgeon at the Department of General Surgery, Regional Clinical Hospital (e-mail: Solnataya@mail.ru)

Томских Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: tomskihnata@gmail.com)

Tomskikh Natalia Nikolayevna – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy (e-mail: tomskihnata@gmail.com)

Гончаров Андрей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: genuinandros@yandex.ru)

Goncharov Andrey Gennadievich – Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Course of Operative Surgery and Applied Anatomy, Chita State Medical Academy (e-mail: genuinandros@yandex.ru)

Гончарова Марина Александровна – заведующая отделением общей и инфекционной патологии, ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» (672000 г. Чита, ул. Матвеева, 64; e-mail: M.goncharova14@mail.ru)

Goncharova Marina Aleksandrovna – Head of the Department of General and Infectious Pathology, Zabaykalsky Regional Anatomic Pathology Bureau (672000 Chita, ul. Matveeva, 64; e-mail: M.goncharova14@mail.ru)

Ленская Юлия Юрьевна – врач-патологоанатом отделения общей и инфекционной патологии, ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» (e-mail: Lenskayajulia@mail.ru)

Lenskaya Yulia Yurievna – Anatomic Pathologist at the Department of General and Infectious Pathology, Zabaykalsky Regional Anatomic Pathology Bureau (e-mail: Lenskayajulia@mail.ru)

Голякова Александра Сергеевна – врач-патологоанатом отделения общей и инфекционной патологии, ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» (e-mail: Golyakova-85@mail.ru)

Golyakova Aleksandra Sergeyevna – Anatomic Pathologist at the Department of General and Infectious Pathology, Zabaykalsky Regional Anatomic Pathology Bureau (e-mail: Golyakova-85@mail.ru)