

ТРУДНОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ИНСУЛИНОМЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Д.А. Гранов, М.С. Тлостанова, С.В. Шаповал, С.А. Попов, Н.А. Носов, М.В. Игнатова

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: flostanovamarina@gmail.com

Реферат

Представлен клинический случай злокачественной инсулиномы поджелудочной железы. Описаны алгоритм обследования при нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта и мероприятия, проведенные на этапах госпитализации пациента. Раскрыт потенциал использования позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с новым радиофармпрепаратом ^{68}Ga -DOTA-TATE, являющимся синтетическим аналогом соматостатина, в топической диагностике инсулиномы, обнаружение которой при помощи стандартных визуализирующих методик представляло особую трудность. Публикация дополнена кратким обзором литературы.

Ключевые слова: инсулинома, поджелудочная железа, ПЭТ/КТ, ^{68}Ga -DOTA-TATE

Введение

Инсулинома – это редко встречающаяся нейроэндокринная опухоль (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ), исходящая из бета-клеток островков Лангерганса. Согласно последнему анализу базы данных SEER США (Surveillance, Epidemiology and End Results – выживаемость, эпидемиология и окончательные результаты), заболеваемость инсулиномами составляет 0,32 на 100 тыс. человек в год [1]. Приблизительно в 10 % случаев инсулиномы мультицентричны, в 5 % – ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН I) [2]. Учитывая преимущественно доброкачественный характер опухоли, изолированные спорадические инсулиномы у 90–95 % больных обычно излечиваются хирургическим путем (резекцией ПЖ). Злокачественные инсулиномы встречаются лишь у 10–15 % больных, при этом только треть из них обладает способностью к метастазированию. При манифестации заболевания вследствие избыточной секреции опухолью пептидного гормона инсулина у больного наблюдается развитие типичных для гипогликемической болезни клинических и лабораторных признаков, являющихся составляющими триады Уиппла [3].

Комплексная лабораторная диагностика инсулиномы включает определение основных

биохимических маркеров данного заболевания, а также обязательное проведение теста с 72-часовым голоданием [4]. Морфологическая диагностика инсулином включает определение в образце ткани синаптофизина и хромогранина-А [5]. Важно отметить, что экспрессия хромогранина-А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных НЭО, при этом наличие синаптофизина необходимо для постановки диагноза. Кроме того, обязательно оценивается число митозов в 10 репрезентационных полях зрения и рассчитывается индекс пролиферативной активности Ki67 (клон MIB-1), как процент окрашенных ядер при учете 2000 опухолевых клеток в областях с максимальной пролиферативной активностью [6]. Значение индекса Ki67 служит базой для дальнейшей клинической оценки агрессивности течения заболевания и находится в прямой корреляционной зависимости с выживаемостью больных НЭО. Важно отметить тот факт, что в некоторых случаях наблюдаются существенные количественные различия Ki67-позитивных клеток в метастатических очагах и исходной опухоли.

Традиционно для топической диагностики инсулином выполняют абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). К сожалению, все эти методы

имеют не очень высокую чувствительность для выявления НЭО ПЖ. Дополнительно возможно выполнение эндоскопического УЗИ (ЭУЗИ). По данным А.В. Егорова и соавт., чувствительность УЗИ, КТ и ЭУЗИ составили 50,8, 43,3 и 85 % соответственно, а сочетание ЭУЗИ и ангиографии с артериально-стимулированным забором крови – до 96,4 % [7]. Диагностический алгоритм у больных инсулиномами предусматривает также проведение сцинтиграфии с использованием синтетического аналога соматостатина (октреотида), меченного ^{111}In (^{111}In -октреотид). Однако по данным литературы, метод позитивен лишь в 50 % случаев [8].

В последние годы во всем мире для диагностики НЭО различных локализаций все большее значение приобретает другой метод ядерной медицины – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Применение метода при данной патологии связано с внедрением ряда принципиально новых рецептор-специфичных радиофармпрепаратов (РФП), являющихся синтетическими аналогами соматостатина, меченными ^{68}Ga . В 2016 г., согласно рекомендациям Европейского общества по изучению НЭО (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS, 2016), ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина признана самой эффективной при проведении топической диагностики и оценке распространенности НЭО всех гистологических типов, за исключением инсулином. К сожалению, чувствительность данного метода у больных инсулиномами не превышает 25 % [4, 9].

Несмотря на доказанную многочисленными исследованиями низкую информативность ПЭТ/КТ в диагностике инсулином, в данной работе мы хотим продемонстрировать целесообразность ее проведения в отдельных сложных клинических ситуациях, требующих индивидуального подхода к тактике ведения пациента. Описываемый случай представляет собой клинический интерес, прежде всего, с точки зрения диагностических трудностей, возникших у нас при обследовании больной с клинико-лабораторными признаками органического гиперинсулинизма, наблюдаемого на фоне массивного метастатического поражения печени.

Клинический случай

Пациентка Ш., 48 лет в июле 2017 г. после перенесенного простудного заболевания начала отмечать появление эпизодов гипогликемических состояний, частота которых постепенно нарастала. Кроме того, пациентка предъявляла жалобы на увеличение массы тела за 3 мес на 20 кг. После очередного приступа 13.07.17 пациентка была госпитализирована в стационар в г. Бологое с диагнозом эндогенного гиперинсулинизма неясной этиологии. При КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием от 13.07.17 в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ) опухолевой патологии обнаружено не было. В то же время в правой доле печени визуализировалось массивное образование размерами 105×100×98 мм, накапливающее контрастное вещество. Заключение: новообразование правой доли печени, метастатическая природа представляется наиболее вероятной.

11.09.17 на фоне постоянной в/в инфузии 40 % глюкозы посредством инфузомата сантранспортом из региона пациентка была перевезена в Санкт-Петербург для госпитализации в эндокринологическое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова. При поступлении в стационар Центра уровень глюкозы в плазме крови был снижен до 1,3 ммоль/л, значение С-пептида достигало 15,2 мг/л (референсный интервал в норме 0,78–5,19 мг/л), концентрация инсулина составляла 981,6 пмоль/л (интервал в норме 17,8–173,0 пмоль/л). Для коррекции гипогликемии было принято решение о начале терапии октреотидом по 100 мг 3 раза в день. На 3-и сут (14.09.17) после начала лечения отмечено повышение уровня инсулина до 1056,5 пмоль/л, зарегистрировано незначительное снижение С-пептида до 14,1 мг/л. В связи с отсутствием положительной динамики терапия октреотидом была признана неэффективной, препарат отменен.

12.09.17 проведена повторная КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. На компьютерных томограммах в SV, SVI, SVII, SVIII печени определялось гиподенсное образование размерами 140×150×160 мм с нечеткими контурами, имеющее неоднородную плотность за счёт наличия крупных кистозных участков в

центральных отделах, сдавливающее окружающую паренхиму печени. В артериальную фазу сканирования определялось неоднородное контрастное усиление образования до +60 НУ, при этом визуализировались питающие опухоль сосуды (из правой печёночной артерии). В портальную и отсроченную фазы контрастирования плотность образования относительно окружающей печёночной паренхимы снижалась, визуализировались крупные участки пониженной плотности (участки некроза). Заключение: новообразование правой доли печени. По сравнению с данными КТ от 13.07.17 зарегистрирована отрицательная динамика в виде увеличения размеров новообразования печени.

13.09.17 выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. При УЗИ в правой доле печени визуализировано крупное округлое изоэхогенное образование размерами 152×145 мм, с ровными четкими контурами, с тонким ободком по периферии, имеющее неоднородную структуру за счет множественных участков сниженной эхогенности, с умеренным перинодулярным кровотоком. Отмечалось увеличение размеров селезенки до 146×62 мм. Размеры поджелудочной железы не изменены, головка до 25 мм, тело до 14 мм, хвост до 20 мм, контуры ее четкие, ровные, вирсунгов проток не расширен, структура однородная, объемные образования не определялись. Заключение: образование правой доли печени. Гепатоспленомегалия.

При дальнейшем обследовании было установлено отсутствие отклонений от нормы значений показателей альфа-фетопротеина и ракового эмбрионального антигена. Одновременно отмечено резкое повышение в плазме крови уровня хромогранина А до 3210,10 мкг/л (в норме менее 100,00). По данным лабораторных исследований, дополнительно был установлен диагноз железодефицитной анемии тяжелой степени: гемоглобин – 63,0 г/л (в норме 120,0–140,0 г/л), гематокрит – 24,0 % (в норме 36,0–42,0), железо – 3,51 мкмоль/л (в норме 6,60–26,00). По данным фиброгастроуденоскопии также обнаружены эндоскопические признаки анемии. Пациентка консультирована гематологом, проведены терапия препаратами железа, заместительная гемо-

трансфузия, на фоне которых отмечена положительная динамика.

При ректальном осмотре следов крови не обнаружено, кал обычного цвета. При фиброколоноскопии выявлена эпителиальная неоплазия сигмовидной кишки, выполнено удаление образования, взята биопсия. Гистологический диагноз: фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с незначительным отёком собственной пластинки.

21.09.2017 анамнез пациентки был обсужден на врачебном консилиуме. Принято решение от биопсии образования в печени воздержаться, перевести больную в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова МЗ РФ для проведения хирургического лечения (удаления образования печени).

Таким образом, при переводе больной 22.09.17 в наш Центр причина гиперинсулинизма у пациентки оставалась неясной. Предварительный диагноз формулировался следующим образом: злокачественная инсулинома с неуточненной локализацией (?), эктопическая автономная гиперпродукция инсулина (?), возможно, быстрорастущим образованием печени.

27.09.17 в стационаре РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова МЗ РФ перед запланированным оперативным вмешательством для оценки топографической анатомии опухоли печени, уточнения сосудистой инвазии, а также поиска злокачественной инсулиномы была выполнена диагностическая ангиография. Опухоли в поджелудочной железе, стенках желудка и двенадцатиперстной кишке не выявлено. Проведена эмболизация опухоли печени, как возможного очага эктопической автономной гиперпродукции инсулина. Значимого снижения потребности в глюкозе в постэмболизационном периоде не отмечено.

06.10.17 с целью установления локализации инсулиномы перед предстоящим оперативным вмешательством на печени выполнена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. Через 60 мин после в/в введения РФП с диагностической активностью 151 МБк получено изображение туловища пациентки от козелка уха до верхней трети бедра. На рис. 1а–д представлены результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. У больной обнаружены TATE-позитивная опухоль тела поджелудочной

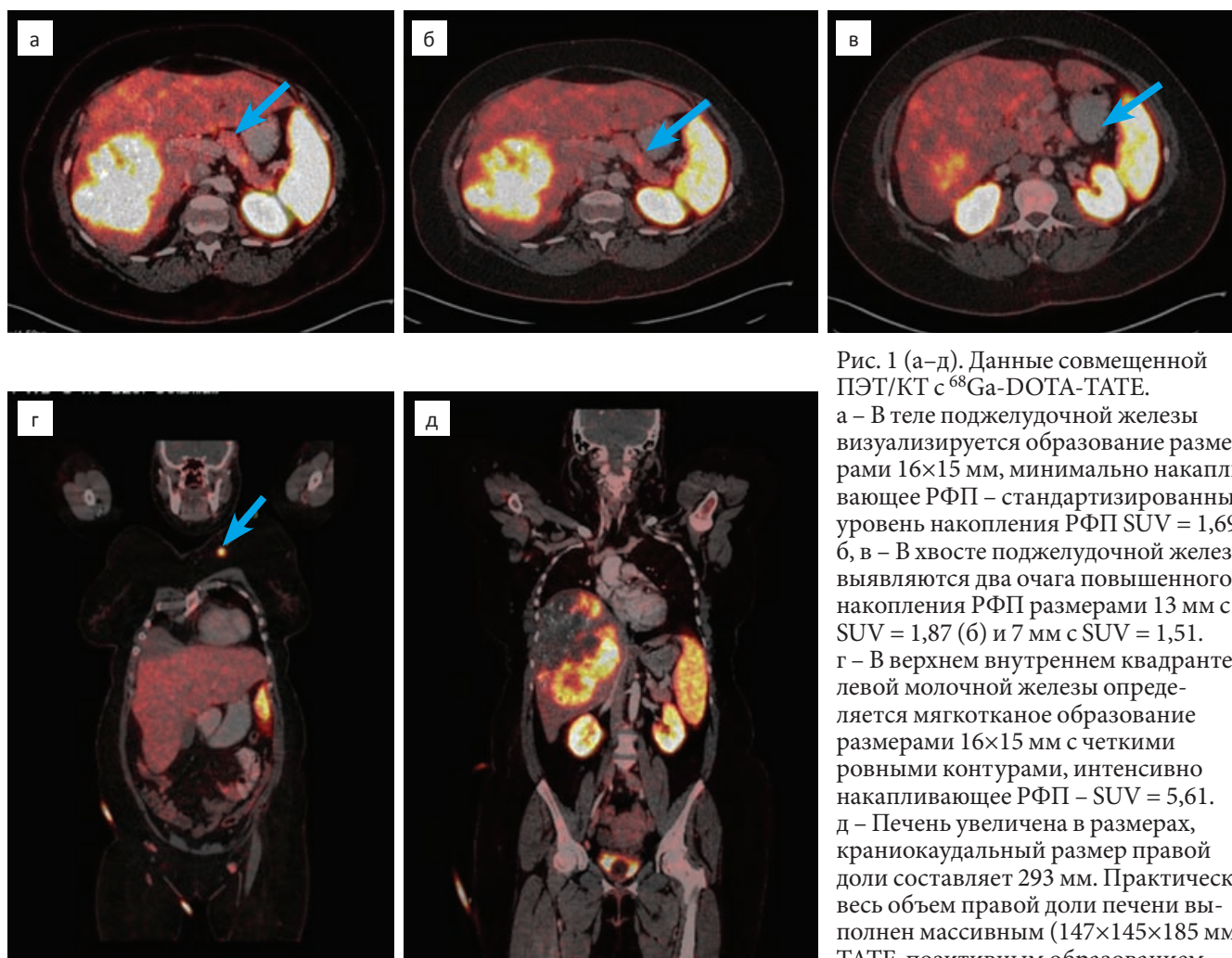


Рис. 1 (а–д). Данные совмещенной ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE.
 а – В теле поджелудочной железы визуализируется образование размерами 16×15 мм, минимально накапливающее РФП – стандартизированный уровень накопления РФП SUV = 1,69.
 б, в – В хвосте поджелудочной железы выявляются два очага повышенного накопления РФП размерами 13 мм с SUV = 1,87 (б) и 7 мм с SUV = 1,51.
 г – В верхнем внутреннем квадранте левой молочной железы определяется мягкотканое образование размерами 16×15 мм с четкими ровными контурами, интенсивно накапливающее РФП – SUV = 5,61.
 д – Печень увеличена в размерах, краниокаудальный размер правой доли составляет 293 мм. Практически весь объем правой доли печени выполнен массивным (147×145×185 мм) TATE-позитивным образованием

желудка (а), два участка повышенного накопления РФП в хвосте поджелудочной железы (б), образования в правой доле печени (в) и верхнем квадранте левой молочной железы (г). Заключение врача-радиолога: ПЭТ/КТ-картина TATE-позитивных изменений в теле и хвосте поджелудочной железы. Метастатическое поражение правой доли печени, левой молочной железы.

09.10.2017 выполнена операция – лапаротомия, правосторонняя гемигепатэктомия, резекция опухоли тела ПЖ, резекция хвоста ПЖ, секторальная резекция левой МЖ (рис. 2–4). Послеоперационный период гладкий, раны зажили первичным натяжением, все швы сняты. 01.11.2017 в удовлетворительном состоянии пациентка выписана на амбулаторное лечение в онкологический диспансер по месту жительства.

Гистологическое заключение 25445/2017: НЭО ПЖ; ткань печени с разрастаниями НЭО

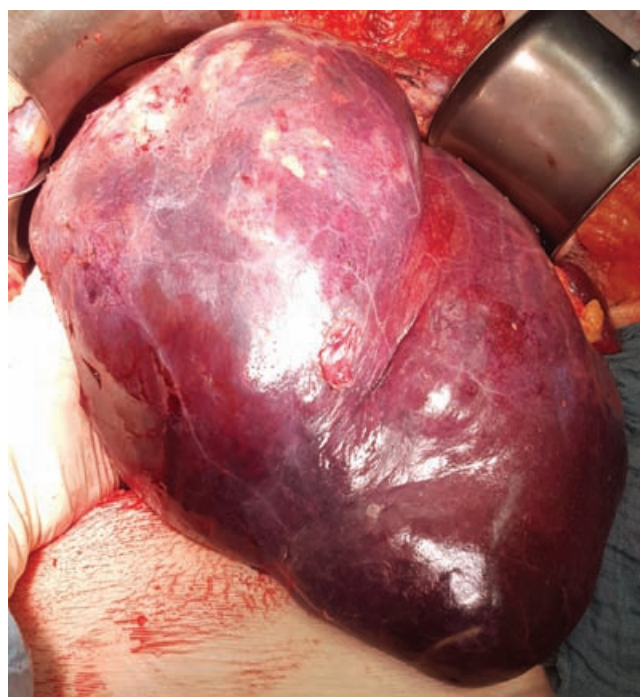


Рис. 2. Гигантская опухоль правой доли печени (макропрепарат)

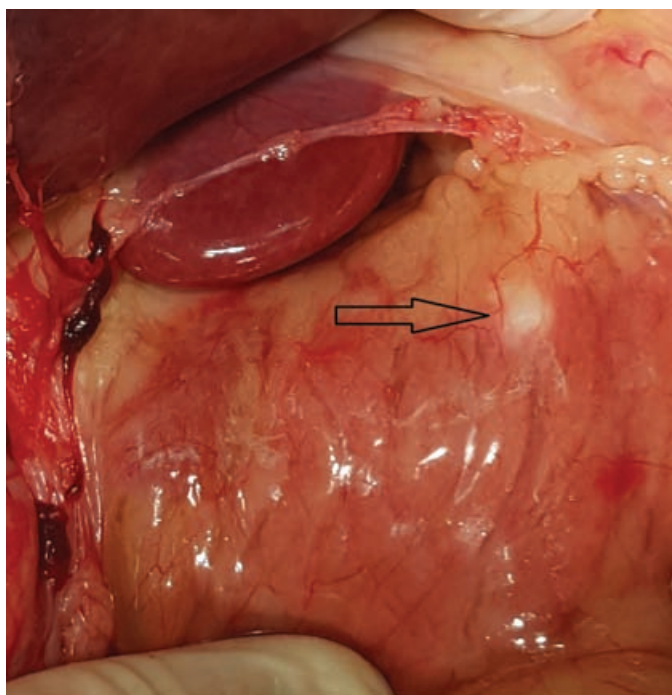


Рис. 3. Первичный очаг нейроэндокринной карциномы (инсулиномы) в теле поджелудочной железы (макропрепарат)



Рис. 4. Метастаз инсулиномы в молочную железу (макропрепарат)

и обширными некрозами; фиброзно-жировая ткань молочной железы с разрастаниями НЭО.

Иммуногистохимическое исследование К65/25445/2017: 1) опухоль ПЖ с экспрессией синаптофизина, хромогранина А, CD56, VIP, соматостатина, соматостатиновых рецепторов 2-го и 5-го типов; без экспрессии инсулина, гастри-

на, серотонина, кальцитонина, АКТГ. Ki67 – 6 % (рис. 5). Заключение: НЭО, Grade II.

2) опухоль печени с экспрессией синаптофизина, хромогранина А, CD56, VIP, соматостатина, соматостатиновых рецепторов 2 типа (в 100 % клеток опухоли) и соматостатиновых рецепторов 5 типа (в 10 % клеток опухоли), инсулина (в

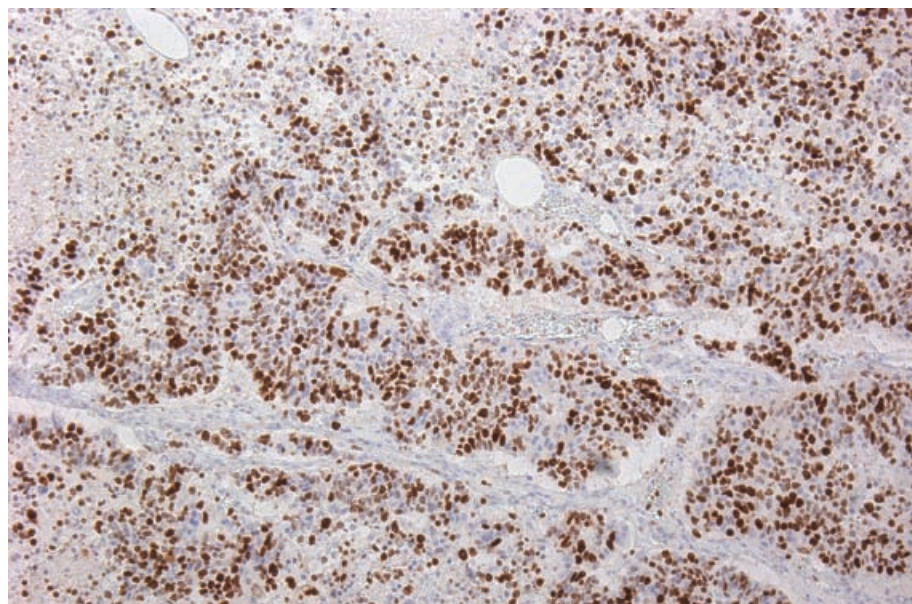


Рис. 5. Микропрепарат: экспрессия Ki-67 в поджелудочной железе. Увеличение $\times 10$. Окраска гематоксилин-эозином

40 %), серотонина в единичных клетках. Опухоль не экспрессирует гастрин, кальцитонин, АКТГ. Ki67 – 90 %. Заключение: НЭО, Grade III.

3) опухоль в МЖ экспрессирует синаптофизин, хромогранин А, CD56, VIP, сомато-статинные рецепторы 2 и 5 типа в 100 % клеток. Инсулин не экспрессируется. Ki67 – 90 %. Заключение: НЭО, Grade III.

Окончательный диагноз: высокодифференцированная НЭО (инсулинома) тела ПЖ. Метастатическое поражение правой доли печени, левой МЖ. $pT_{1(\text{менее } 2 \text{ см})}$, $N_0M_{1(\text{hepar, brest})}$, Grade $2_{(\text{ki67 } 6 \%)}$. Стадия IV.

Осложнения: эндогенный гиперинсулинизм. Ожирение III степени.

Сопутствующая патология: железodefицитная анемия средней степени. Хроническая ишемия головного мозга 2 степени. Хронический геморрой 1–2 степени. Узлы щитовидной железы. Эутиреоз. Эпителиальная неоплазия сигмовидной кишки 0–Is типа.

Обсуждение

Выше был изложен анамнез заболевания больной злокачественной инсулиномой тела ПЖ с метастазами в МЖ и печень. Наш интерес к данному клиническому случаю обусловлен следующими причинами: редкой встречаемостью злокачественных инсулином, трудностями топической диагностики первичной опухоли, с которыми мы столкнулись при комплексном обследовании пациентки, а также желание продемонстрировать диагностические возможности ПЭТ/КТ с современным рецептор-специфичным РФП – $^{68}\text{Ga-DOТА-TATE}$. Типичность клинико-лабораторных проявлений гипогликемической болезни, а также обнаружение в правой доле печени массивного образования позволили в достаточно короткие сроки правильно предположить наличие у больной инсулиномы, причем имеющей злокачественный характер.

Однако после выполнения обязательных диагностических процедур (УЗИ, КТ, ангиографии), локализация первичного образования оставалась не установленной. Хорошее оснащение на-

шего Центра позволило до операции на печени провести ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOТА-TATE}$.

По данным проведенного исследования была установлена локализация злокачественной инсулиномы, подтвержден вторичный характер образования в правой доле печени, а также обнаружена еще одна метастатическая опухоль, располагающаяся в левой МЖ. Локализация последней оказалась для нас совершенно неожиданной. В литературе также имеются лишь единичные сообщения о случаях выявления первичных НЭО или их метастазов в МЖ [11].

По нашему мнению, пользу от дополнительной диагностической информации, которую мы получили после выполнения ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOТА-TATE}$ на дооперационном этапе у данной пациентки, трудно переоценить. В нашем случае результаты ПЭТ/КТ оказали решающее значение при определении объема оперативного вмешательства. Помимо запланированной до ПЭТ/КТ правосторонней гемигепатэктомии, пациентке также были выполнены дистальная резекция ПЖ и секторальная резекция левой МЖ. Ожидаем, что радикализм операции в данной клинической ситуации положительно повлияет на дальнейшее течение заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Halfdanarson T.R., Rabe K.G., Rubin J. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival // *Ann. Oncology*. 2008. Vol. 19. P. 1727–1733.
2. Öberg K., Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas // *Best Practice & Research Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. P. 753–781.
3. Клиническая эндокринология. Руководство. 3-е изд. Под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 2002. 576 с.
4. Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. ENETS Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site // *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103. P. 172–185.
5. de Herder W.W., Niederle B., Scazecz J.Y. et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma // *Neuroendocrinology*. 2006. Vol. 84. P. 183–188.

6. Lloyd R.V. Utility of Ki-67 as a prognostic marker in pancreatic endocrine neoplasms // Amer. J. Clin. Pathol. 1998. Vol. 109. P. 245–247.
7. Egorov A.V. Factors determining the immediate results of surgical treatment of insulin producing pancreatic tumors // In: Modern Aspects of Surgical Endocrinology. Smolensk. 2002. P. 192–194.
8. Kwekkeboom D.J., Krenning E.P. Somatostatin receptor imaging // Sem. Nucl. Med. 2002. Vol. 32. № 2. P. 84–91.
9. Virgolini I., Gabriel M., Kroiss A., von Guggenberg E. Current knowledge on the sensitivity of the ^{68}Ga -somatostatin receptor positron emission tomography and the SUV_{max} reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016. Vol. 43. № 11. P. 2072–2083.
10. Xu C., Zhang H. somatostatin receptor based imaging and radionuclide therapy // Biomed. Res. Int. 2015. P. 917968.
11. Kaklamanos I.G., Bathe O.F., Sfakianakis G.N., Nadji M. Malignant Insulinoma Metastatic to the Breast // Endocrinologist. 2000. Vol. 10. P. 211–212.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Difficulties in Topical Diagnosis of Malignant Insulinoma (Clinical Case)**D.A. Granov, M.S. Tlostanova, S.V. Shapoval, S.A. Popov, N.A. Nosov, M.V. Ignatova**

A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, S.-Petersburg, Russia.
E-mail: tlostanovamarina@gmail.com.

Abstract

We demonstrate the clinical case of malignant pancreatic insulinoma. The diagnostic algorithm in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and measures, taken on different stages of treatment, are described. We show the potential of ^{68}Ga -DOTA-TATE positron-emission tomography combined with computed tomography in locating insulinoma, which is very difficult to find, using standart visualisation techniques. ^{68}Ga -DOTA-TATE is a new radiotracer, synthetic somatostatin analogue. The article comes with a short literature review.

Key words: *insulinoma, pancreas, PET / CT, ^{68}Ga -DOTA-TATE*