

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Часть 1

И.А. Косова – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики
Ю.А. Степанова – д. м.н., с.н.с. научно-организационного отдела
Г.Г. Кармазановский – д.м.н., проф., зав. отд. лучевой диагностики

*ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского
Минздравсоцразвития
Москва*

Введение

Большинство гормонально-активных опухолей пищеварительной системы локализуется в поджелудочной железе (ПЖ). Это обусловлено обилием в ней гормонально-компетентных клеток, из которых исходят подобные опухоли. По концепции F. Feyrter они принадлежат к диффузной эндокринной системе, по гипотезе A. Pearse – к системе APUD-клеток (акроним слов «amine», «precursor», «uptake», «decarboxylation», характеризующий способность совокупности клеток, расположенных в различных органах, захватывать из окружающей среды предшественников биогенных аминов и декарбоксилировать их). К настоящему времени понимание этого термина несколько изменилось. Цитохимические свойства, закодированные буквами «APUD», не обязательны для APUD-клеток.

На сегодняшний день под термином «APUD-система» понимают типы клеток, способных секретировать биологически активные амины или полипептиды и белки и накапливать их в эндоплазматических гранулах со специфическими ультраструктурными и цитохимическими свойствами.

Гормоносекретирующие опухоли APUD-системы, возникающие из эндокринных клеток островкового аппарата ПЖ, составляют

0,2–0,3% всех ее новообразований. В общей совокупности опухолей организма они так же редки – встречаются в 5 случаях на миллион населения [1]. По сути все нейроэндокринные опухоли ПЖ гормонально активны, но типично делятся на синдромные (функционирующие – 85%) и несиндромные (нефункционирующие – 15%).

Редкий синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типа I сопровождается гиперплазией паращитовидных желез (90% случаев), опухолями коры надпочечников (40% наблюдений), щитовидной железы (20% случаев), аденомами гипофиза (40% наблюдений) и эндокринными образованиями ПЖ (80% случаев) [2]. Опухоли островкового аппарата могут возникать также в связи с болезнью Hippel – Lindau (17%) [3,4]. Был составлен реестр главных типов опухолей (табл. 1) [1, 5]. E. Solicic et al. предложена современная схема классификации, в которую были включены обозначения «опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности», или «пограничные опухоли». Это медленно растущие образования, имеющие хороший прогноз при условии адекватного лечения (то есть резекции в пределах здоровых тканей). Основные критерии малигнизации неоплазии эндокрин-

Таблица 1.

Основные типы нейроэндокринных опухолей

Вид опухоли	Частота (%)	Злокачественные формы (%)	Локализация	Примечания
Инсулинома (В-клетки)	60–75	5–10	вся ПЖ	в 10% множественные
Гастронома (G-клетки)	20	60	головка (50%), перипанкреатическая или дуоденальная (35%)	в 20% множественные, могут быть обызвествления, утолщение складок слизистой кишки, метастазы в печень
Випома (D-клетки)	2	60	тело и хвост ПЖ	секреция вазоактивных интестинальных пептидов, могут быть обызвествления, утолщение складок слизистой кишки, метастазы в печень
Глюкагонома (б-клетки)	3	80	тело и хвост ПЖ	–
Соматостатинома	< 1	50–90	головка ПЖ	–

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа.

ной опухоли ПЖ в новой классификации – метастазы, макроскопически видимая местная инвазия, инвазия перинеуральных пространств и кровеносных сосудов, размеры опухоли более 3 см [6].

На основании таких критериев, как размер, пролиферативная активность, наличие или отсутствие признаков инвазивного роста и метастазов, дифференцированные опухоли подразделяют на аденомы, «пограничные опухоли», карциномы низкой степени злокачественности и карциномы высокой степени злокачественности. В 2000 г. E. Solicic et al. представили такую классификацию нейроэндокринных опухолей ПЖ [6]:

1. Доброкачественные
 - А) высокодифференцированная аденома
 - а) инсулинома
 - б) нефункционирующая аденома
2. Пограничные (с неопределенным потенциалом злокачественности)
 - А) высокодифференцированная опухоль без инвазии сосудов
 - а) инсулинома
 - б) гастронома, випома, глюкагонома, соматостатинома и пр.
 - в) нефункционирующая опухоль

3. Опухоли с низкой степенью злокачественности

- А) высоко- и умеренно дифференцированная карцинома
 - а) инсулинома
 - б) гастронома, випома, глюкагонома, соматостатинома и пр.
 - в) нефункционирующая карцинома

4. Опухоли с высокой степенью злокачественности

- А) низкодифференцированная карцинома (функционирующая и нефункционирующая)

НЭО ПЖ чаще всего метастазируют в печень и лимфатические узлы, в более редких случаях – в кости, брюшину, легкие, почки, щитовидную железу. Опухоль, которая чаще всего локализуется в теле и хвосте ПЖ (глюкагонома, инсулинома, випома), имеет склонность к гематогенной диссеминации, в то время как панкреатическая гастронома чаще дает лимфогенные метастазы [7]. Метастазы гормонально активных опухолей ПЖ в большинстве случаев также гормонально активны.

Инсулинома, или В-клеточная опухоль ПЖ – ортоэндокринная, секретирующая гормон,

вырабатываемый островковыми клетками в физиологических условиях. Она подразделяется на солитарную и множественную (15%), в 1–5% случаев – это проявление МЭН 1-го типа, в 1–5% наблюдений – синдрома Вермера, который в 30% случаев сочетается с инсулиномой [8].

Эта В-клеточная опухоль ПЖ может возникнуть в любом возрасте, чаще в 40–60 лет, по одним данным – с одинаковой частотой у мужчин и женщин и по результатам других источников – в 2 раза чаще у женщин [8]. Дети среди всех заболевших составляют 5%, при этом у них чаще выявляются проявления неэпидемиологического панкреатита. Приблизительно в 90–95% случаев преобладают доброкачественные опухоли [7, 9, 10]. В 95–99% наблюдений инсулинома располагается в паренхиме ПЖ с одинаковой частотой во всех отделах. У 1% больных – экстрапанкреатически (сальник, стенка кишки, желудок, желчный пузырь, ворота селезенки, крайне редко – в легких, щитовидной железе, надпочечниках).

Злокачественная инсулинома (как правило, больше 3 см в диаметре) может давать метастазы в различные органы, но наиболее типичны в печень (79%) и регионарные лимфатические лимфоузлы (32%). Размеры опухоли варьируют от нескольких мм до 15 см. В 90% случаев при превышающем 6 см в диаметре определяются как злокачественные [7, 11].

Типичные синдромы заболевания характеризуются триадой Whipple, описанной в 1944 году [8]:

- развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки вплоть до потери сознания;
- снижение во время приступа содержания глюкозы в крови (ниже 2,2 ммоль/л);
- быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или ее пероральным приемом.

Гастронома – параэндокринная опухоль, развивающаяся из G-клеток. Этот тип НЭО занимает 2-е место по частоте среди всех гормонально-активных опухолей ПЖ (20–30%), однако в общей массе встречается довольно редко. Наиболее частая локализация – в головке ПЖ. При внепанкреатической локализации (40%) выявляют опухоли в подслизистом слое двенадцатиперстной кишки, реже желудка или начального отдела тощей кишки. Большая часть внепанкреатических опухолей локализуется в «треугольнике гастриномы» (треугольник E. Passaro), образуемом вообра-

жаемыми линиями, идущими через место слияния пузырного и общего печеночного протоков, нижним изгибом двенадцатиперстной кишки и перешейком ПЖ [12, 13]. 40% внепанкреатических опухолей клинически афункциональны.

Гастронома встречается в различном возрасте, чаще всего в 30–50 лет, при выраженной форме синдрома Золлингера – Эллисона – в среднем в 40 лет. Женщины страдают несколько реже, чем мужчины.

Размеры опухоли варьируют от 1–2 мм до 4–5 см. Панкреатическая гастронома в диаметре более 1 см, дуоденальная (80%) – менее 1 см. 80% гастрином имеют злокачественные формы, при длительном течении частота малигнизации достигает 90%. Панкреатическая гастронома метастазирует в печень в 50–55% случаев, дуоденальные – в 5% наблюдений (часто в регионарные, парапанкреатические лимфоузлы). Частота метастазирования находится в пропорциональной зависимости от размеров опухоли [10].

Клинически гастронома проявляется развитием синдрома Золлингера – Эллисона, обусловленного выраженной гиперсекрецией соляной кислоты, значительным повышением дебита желудочной и панкреатической секреции, а на более поздних стадиях развития заболевания – метастатическим поражением отдаленных органов [14]. Ведущий клинический симптом – диарея. Отмечаются торпидное клиническое течение, рефрактерность к стандартному противоязвенному лечению, быстрые рецидивы после хирургических вмешательств по поводу язвенной болезни.

Глюкагонома (опухоль Маллисона) – НЭО из А-клеток островков ПЖ, секретирующих глюкагон. Она составляет 2–13% от клинически выявляемых НЭО ПЖ и 8% от функционирующих. Наиболее частая локализация – в теле и хвосте ПЖ, на долю головки приходится 20% случаев. Крайне редко бывает множественной (как правило, проявление МЭН-1).

Часть опухолей развивается бессимптомно. 80% глюкагоном злокачественны, характеризуются наличием метастазов в печень (79%), регионарные лимфатические узлы (29%), локальной инвазией. Описано несколько случаев экстрапанкреатической локализации опухоли, которая располагалась в легком, почках и проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки [9].

Как правило, это крупная солитарная опухоль диаметром от 0,2 до 35 см (в среднем 6,5 см).

Возраст больных на момент постановки диагноза – 19–78 лет, подавляющее большинство – женщины старше 50 лет (85%). Клинически глюкагонома проявляется синдромом Маллисона – дерматит, приобретенный диабет, тромбоз глубоких вен, депрессивный синдром [1].

Серотонинома (карциноидная опухоль) – наиболее многочисленный гистологический вариант апудомы. Происходит из энтерохромаффинных клеток, разбросанных по всему организму, поэтому может возникнуть в любой его части. Наиболее часто встречается в аппендиксе (38%). Карциноидная опухоль ПЖ относится к верхним и составляет в общей массе 2–9%, на долю ПЖ приходится менее 1% случаев [15, 16]. Яркое клиническое проявление болезни – карциноидный синдром.

Наиболее часто серотонинома – множественная медленно растущая опухоль размером не более 2 см. Проникновение в регионарные лимфатические узлы наступает достаточно быстро. Наиболее типичные отдаленные метастазы – в печени, редко – в головном мозге, легких. Частота метастазирования при поражении ПЖ – 20% [8].

Випома (опухоль Вернера – Моррисона) – редкая, функционально активная и достаточно часто злокачественная параэндокринная опухоль ПЖ, продуцирующая вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Випома развивается из D1-клеток и составляет около 8% от всех эндокринных опухолей ПЖ [17]. Это солитарная четко отграниченная опухоль, локализованная в хвосте ПЖ (47% случаев), теле-хвосте (11% наблюдений), головке (23% случаев) и теле (19% наблюдений).

Внепанкреатическая випома (20%) встречается главным образом в нервной ткани (ганглиобластома, ганглионейробластома, феохромоцитомы). В 10–20% случаев бывает множественной [18]. Достаточно рано метастазирует в печень (29,0–50%), лимфатические узлы (9,7–30%), может давать метастазы в легкие [8, 19]. Диаметр випомы варьирует от 1,5 см до 20 см, в среднем – 3,5–8 см [3, 8]. Хорошо васкуляризирована по периферии.

Основное клиническое проявление – постоянная или интермиттирующая диарея, приводящая к обезвоживанию организма.

Представители редких НЭО ПЖ – соматостатинома и ппома.

Соматостатинома – D-клеточная опухоль, впервые описанная в 1977 г. O.P. Ganda и L. Larsson. Ее размер колеблется в пределах

2–10 см. С одинаковой частотой локализуется в паренхиме ПЖ (чаще – в головке, реже – в теле и хвосте) [18] и подслизистом слое тонкой кишки. Обычно это солитарная отграниченная капсулой опухоль, имеющая мягкотканую консистенцию. В 4% случаев характерен диффузный рост.

Панкреатическая соматостатинома малигнизирует в 90% случаев, дуоденальная – в 50% наблюдений. Клинически проявляется умеренно выраженным сахарным диабетом, диспепсией, холелитиазом, стеатореей. Вторичные симптомы обусловлены сдавлением опухолью панкреатического или желчного протоков, язвенным кровотечением.

Ппома (пипома, или PP-секретирующая опухоль). В здоровой ПЖ взрослого человека PP-клетки локализуются преимущественно в крючковидном отростке [20], вследствие чего в большинстве наблюдений ппома локализуется в головке ПЖ. Она, как правило, не дает гиперфункционального синдрома. Верифицированные PP-клеточные опухоли составляют 5–10% всех НЭО ПЖ. Немногие описанные PP-клеточные опухоли были крупными (5 см и более), солидными, с наличием на момент исследования метастазов. Опухоли до 2 см в диаметре их не дают [8, 15].

Клиническими признаками опухоли могут быть потеря веса, желтуха, боль в области живота. Очень редко отмечается картина так называемой «панкреатической холеры», или синдрома WDHA. Однако хроническая диарея встречается и при других эндокринных опухолях – гастриноме, глюкагономе, випоме, соматостатиноме, кальцитонин-продуцирующей опухоли [21]. На самом деле для ппомы более характерно отсутствие специфических признаков, вследствие чего некоторые исследователи даже относят ее к группе нефункционирующих эндокринных опухолей ПЖ [20].

Множественная эндокринная неоплазия (множественный эндокринный аденоматоз – МЭА) – это группа разнородных наследственных заболеваний, при которых отмечается поражение двух (или более) органов эндокринной системы. Морфологически они проявляются в виде диффузной гиперплазии органов, микро- и макроаденоматоза, аденомы или карциномы. В отечественной и зарубежной литературе чаще всего используется термин «множественная эндокринная неоплазия»

МЭН (ее называют «синдром МЭН»). В структуре этого заболевания выделяют 3 дискретных типа – МЭН-1, МЭН-2А и

МЭН-2В. При **МЭН-2** поражение ПЖ встречается исключительно редко.

При МЭН-1 (синдром Вермера) обычно синхронно или последовательно развиваются эндокринно-клеточные гиперпластические процессы и опухоли паращитовидных желез, ПЖ, передней доли гипофиза, гастроинтестинального тракта, реже – тимуса, легких, щитовидной железы, надпочечников, яичников [22, 23]. В ряде случаев наблюдается частичное проявление синдрома.

Это заболевание встречается значительно реже, чем спорадические нейроэндокринные опухоли ПЖ – инсулинома и гастринома. МЭН-1 характеризуется одновременно развитием эндокринных опухолей паращитовидных желез, островков ПЖ, гипофиза, коркового вещества надпочечников, диффузной эндокринной ткани в тимусе, центральной нервной системы и мягких тканей.

Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но чаще всего – в 30–40 лет. Мужчины и женщины страдают синдромом Вермера примерно одинаково часто, однако пептические язвы и их грозные осложнения, обусловленные гастриномой, чаще встречаются у слабого пола и проявляются в более раннем возрасте [22].

В больших семьях, где достоверно прослежена наследственная передача синдрома МЭН-1, манифестация симптомов в следующих поколениях и возникновение новообразований, в том числе в ПЖ, происходят во все более молодом возрасте и чаще это атипичные и злокачественные опухоли.

Поражение паращитовидных желез с явлениями гиперпаратиреоза наблюдается практически у всех больных с синдромом Вермера по достижении ими 30 лет. Несколько реже встречаются опухоли ПЖ, среди которых нефункционирующие опухоли составляют 20–30%.

Из гормонально активных новообразований чаще всего выявляют гастриному (в 70%), инсулинома отмечается почти у 30% больных с поражением ПЖ. Прочие нейроэндокринные опухоли в ней (глюкагонома, вилома, соматостатинома и т. д.) выявляются значительно реже. Приблизительно у

30–40% пациентов наблюдается поражение гипофиза [8].

При патоморфологическом исследовании те или иные изменения в ПЖ выявляют практически у всех пациентов с синдромом МЭН-1, однако опухоли обнаруживают у 30–60% больных. Так, по данным J. Majewski и S. Wilson патологические изменения в ПЖ у этих пациентов отмечают в 100% случаев, но только в 30–80% наблюдений удается найти опухоль.

Большинство опухолей ПЖ при МЭН-1 представлено клинически не проявляющейся, нефункционирующей, часто множественной микроаденомой, размер которой обычно не превышает 0,5 см [23, 24]. Установлено, что именно наличие в ПЖ микроаденомы – один из важнейших дифференциально-диагностических критериев при постановке диагноза «МЭН-1» [8, 25]. Микроаденома состоит в основном из глюкагон- и РР-продуцирующих клеток, а более крупная множественная аденома – из РР-, глюкагон- и инсулинпродуцирующих клеток [24].

В ПЖ и в различных отделах желудочно-кишечного тракта при МЭН-1 может развиваться и функционирующая (то есть имеющая соответствующую клиническую симптоматику) микро- и макроаденома.

Диагностические критерии МЭН-1 [26]:

- первичный гиперпаратиреозидизм с мультижелезистой гиперплазией и/или аденома либо рецидивирующий первичный гиперпаратиреозидизм;
- эндокринные опухоли ПЖ и/или двенадцатиперстной кишки – функционирующие, нефункционирующие или мультисекреторные;
- аденома передней доли гипофиза – функционирующая (секретирующая гормон роста или акромегалия, пролактинома), нефункционирующая либо мультисекреторная;
- функционирующие и нефункционирующие опухоли коры надпочечников;
- эндокринные опухоли тимуса и бронхов;
- наличие у пациента родственников первой линии (родители, братья, сестры, дети) с синдромом МЭН-1, установленным согласно вышеописанным критериям. ■

Список литературы

1. Shah S., Morteale K.J. Uncommon solid pancreatic neoplasms: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007; 28: 357–370.
2. Padberg B. et al. Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited. *Virch. Arch*. 1995; 426: 541–548.
3. Hammel P.R. et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1087–1095.
4. Marcos H.B. et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas in von Hippel-Lindau Disease. Spectrum of Appearances at CT and MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology*. 2002; 225 (12): 751–758.
5. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. Уч. пособие в 2-х т. под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. М.: «МЕДпресс-информ». 2007; 2: 307–324.
6. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. World Health organization: International histological classification of tumours: histological typing of endocrine tumours. *Berlin: Springer*. 2000.
7. Rha S.E. et al. CT and MR imaging findings of endocrine tumor of the pancreas according to WHO classification. *European Journal of Radiology*. 2007; 62: 371–377.
8. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М.: Медицина. 2001; 208.
9. Buetow P.C. et al. Islet cell tumors of the pancreas. Clinical, Radiologic and Pathologic Correlation in diagnosis and Localization. *RadioGraphics*. 1997; 17: 453–472.
10. Sahni V.A., Mortelii K.J. The Bloody Pancreas. MDCT and MRI Features of Hypervascular and Hemorrhagic. *AJR*. 2009; 192: 923–935.
11. Soga J., Yakuwa Y., Osaka M. Insulinoma/hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 1998; 17(4): 379–388.
12. Phan G.Q. et al. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J. Gastrointest. Surg*. 1998; 2: 473–482.
13. Reznek R.H. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging*. 2006; 6: 163–177.
14. Кузин Н.М., Егоров А.В., Кондрашин С.А. и др. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей поджелудочной железы. *Клини. мед*. 2002; 3: 71–76.
15. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Редкие опухоли APUD-системы (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: клиника, диагностика, лечение. М. 1999; 32.
16. Hobday T.J. et al. Molecular markers in metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO*. 2003, 22: 269.
17. Kloppel G., Heitz P.U. Pancreatic endocrine tumors. *Path. Res. Pract.* 1988; 183:155–168.
18. Noone T.C. et al. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 19: 195–211.
19. Peng S.Y. et al. Diagnosis and Treatment of VIPoma in China (Case Report and 31 Cases Review) Diagnosis and Treatment of VIPoma. *Pancreas*. 2004; 28 (1): 93–97.
20. Щёголев А.И., Дубова Е.А., Мишнёв О.Д. Онкоморфология поджелудочной железы. М. 2009; 437
21. Jensen R.T. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *SEmin. Gastrointest. Dis*. 1999; 10: 156–172.
22. Padberg B. et al. Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited. *Virch. Arch*. 1995; 426: 541–548.
23. Solcia E., Capella C., Kloppel G. Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fasc. 20. Bethesda: *Marylend*. 1997.
24. Le Bodic M.-F. et al. Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia, type 1. *Amer. J. Surg. Path*. 1996; 20 (11): 1378–1384.
25. Eriksson B. et al. Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fasc. 20. Bethesda: *Marylend*. 1997.
26. DeLellis R.A. et al. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. *Lyon: IARC Press*. 2004; 175–208.

Адрес для корреспонденции:

Степанова Юлия Александровна
Тел.: (495) 236-41-80
e-mail: stepanovaua@mail.ru