

© М. В. Лысанюк, Н. А. Майстренко, П. Н. Ромашенко, 2018  
УДК 616.341-006-07-089  
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-76-80

М. В. Лысанюк, Н. А. Майстренко, П. Н. Ромашенко

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Представлен клинический случай, отражающий трудности диагностики и выбора тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки. Последовательность предпринятых инструментальных методов диагностики позволила определить локализацию опухоли в тонкой кишке и уточнить распространенность опухолевого процесса. Реализация активной хирургической тактики лечения позволила выполнить циторедуктивное оперативное вмешательство, устранить риск развития осложнений опухолевого процесса и улучшить качество жизни пациента генерализованной нейроэндокринной опухолью тонкой кишки.

**Ключевые слова:** *нейроэндокринная опухоль, тонкая кишка, хирургическая тактика*

*M. V. Lysanyuk, N. A. Maistrenko, P. N. Romashchenko*

### **The difficulties of diagnosis and choice of treatment tactics of neuroendocrine tumors of the small intestine**

Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg

The paper presents the clinical case that reflects the difficulties of diagnosis and choice of treatment tactics of patients with neuroendocrine tumors of the small intestine. The sequence of instrumental diagnostic methods made it possible to determine the localization of the tumor in small intestine and to clarify the prevalence of the tumor process. The implementation of active surgical treatment tactics allowed performing cytoreductive surgical intervention, eliminating the risk of complications of the tumor process and improving the quality of life of the patient with generalized neuroendocrine tumor of the small intestine.

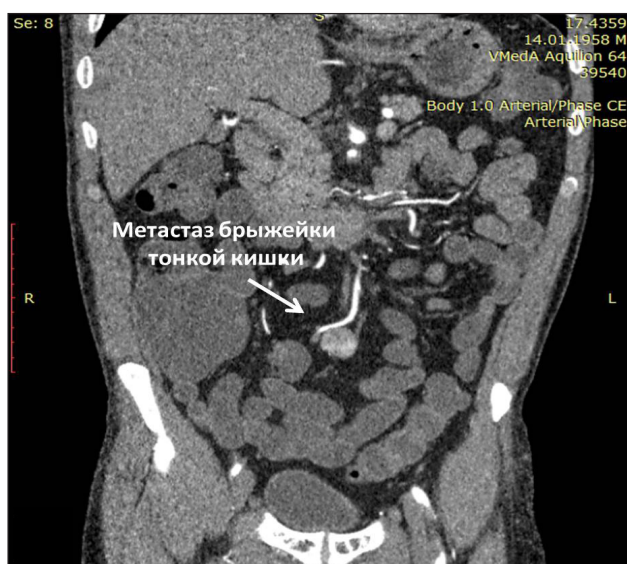
**Keywords:** *neuroendocrine tumor, small intestine, surgical tactics*

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) составляют треть всех новообразований тонкой кишки, частота выявления которых за последние два десятилетия увеличилась в 4 раза [1]. В связи с отсутствием длительное время характерных симптомов, заболевание у половины больных диагностируется на стадии генерализации онкологического процесса, характеризующегося преимущественным метастатическим поражением печени [2, 3]. Циторедукция либо удаление первичной опухоли достоверно улучшает прогноз заболевания у таких пациентов по сравнению с проведением лекарственной терапии [4]. Однако возможность хирургического лечения ограничивается обширным метастатическим поражением печени у большей части больных на момент диагностики заболевания и трудностями, возникающими в ходе определения локализации первичной НЭО в тонкой кишке [5]. Поэтому выбор рациональной лечебной тактики у больных с НЭО тонкой кишки требует слаженного взаимодействия специалистов различного профиля и является актуальной проблемой практической медицины [6]. Пациент, наблюдение которого представляется, дал добровольное информированное согласие о возможности освещения результатов его лечения в научной медицинской литературе. Исследование

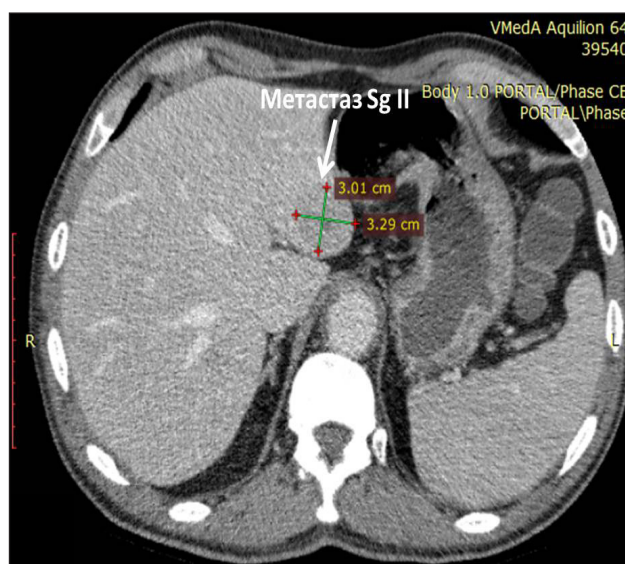
выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г.

**Цель** – показать трудности диагностики и возможности мультидисциплинарного подхода в лечении больных с НЭО тонкой кишки.

Пациент Ш., 59 лет, поступил в клинику в апреле 2017 г. с жалобами на умеренной интенсивности периодические боли в мезогастральной области живота после еды, умеренную общую слабость. В 2015 г. при плановом обследовании в одном из стационаров города по поводу облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей случайной находкой явились билобарные очаговые образования в печени вторичного генеза. По данным инструментальных методов диагностики (фибро-бронхо-, гастро- и колоноскопия, спиральная компьютерная (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)), локализация первичной опухоли не установлена. Пациенту выполнена трапанобиопсия метастазов печени, в результате гистологического и иммуногистохимического исследования (ИГХ) установлено поражение печени НЭО Grade 1 (Ki-67 менее 2 %). По данным исследования общих и специфических маркеров НЭО, выявлено повышение уровня хромогранина-А (ХГ-А) в 2,4 раза, уровни серотонина в плазме крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в моче были в пределах референсных значений. Диагностировано метастатическое поражение печени НЭО без выявленного первичного опухолевого очага, назначена лекарственная терапия (Альтевир по 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю). В ходе наблюдения



а



б

Рис. 1. Компьютерные томограммы больного Ш., 59 лет, с НЭО тонкой кишки: а – метастаз НЭО в брыжейке тонкой кишки (стрелка); б – метастаз SgII печени (стрелка)

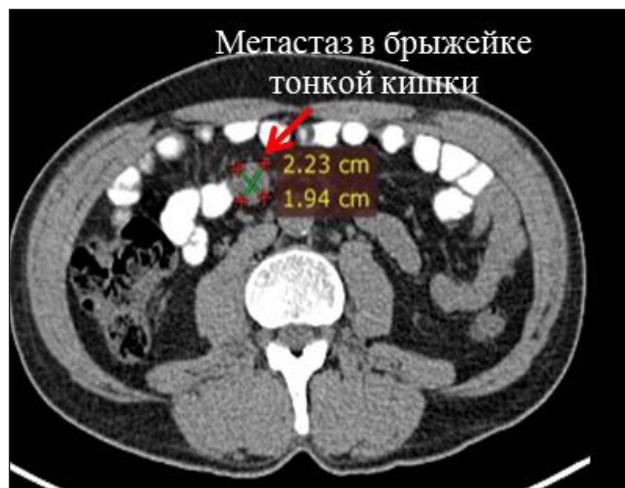
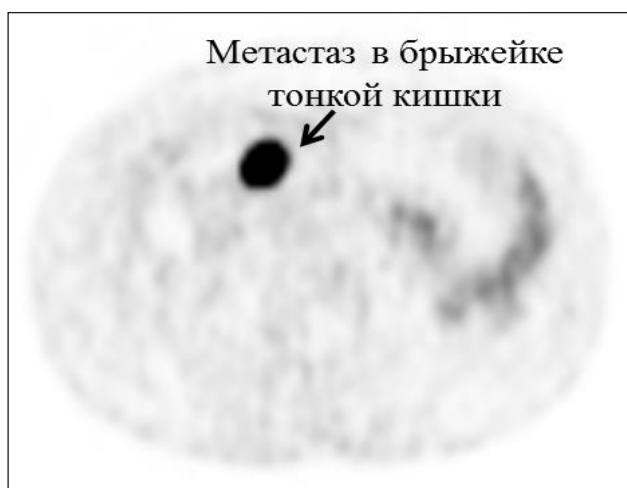


Рис. 2. ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE того же больного. Накопление РФП в метастазе брыжейки тонкой кишки (указан стрелкой)

у пациента установлено прогрессирование заболевания в виде появления образования в брыжейке тонкой кишки и увеличения количества и размеров печеночных метастазов.

При поступлении в клинику состояние пациента удовлетворительное. В ходе объективного обследования каких-либо особенностей не установлено. Результаты клинического и биохимического анализов крови не выявили отклонений от нормальных значений основных лабораторных показателей. По данным исследования опухолевых маркеров определялось повышение ХГ-А плазмы крови более, чем в 3,5 раза, уровень серотонина в плазме крови и 5-ГИУК в суточной моче были в пределах нормы.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в печени визуализированы билобарные метастазы (SgII/SgIII – 3,5×3,1 см, SgIV – 1,6×1,6 см, SgVIII – 2,3×2,2 см), в мезогастральной области справа от пупка выявлено гипоехогенное округлое образование с четкими ровными контурами размером 2,5×1,8 см

без определенной органной принадлежности. По данным фиброгастроскопии и фиброколоноскопии с осмотром 15 см терминального отдела подвздошной кишки первичная опухоль не выявлена. По данным СКТ груди патологических изменений не установлено. В результате СКТ живота в ангиографическом режиме в сочетании с компьютерной энтерографией (за 30 мин до начала исследования пациент принял 1500 мл раствора маннитола) в брыжейке тонкой кишки выявлено округлое мягкотканное образование с ровными контурами размером 2,9×2,5 см, активно накапливающее контрастное вещество (до +150 HU), с наличием единичных увеличенных до 1,5 см брыжеечных лимфатических узлов. Образование брыжейки тонкой кишки интимно прилежало к дистальным ветвям верхней брыжеечной артерии и вены с сохранением между сосудами жировой прослойки, что свидетельствовало об отсутствии вовлечения сосудов в опухоль. Опухоль в тонкой кишке в результате исследования не обнаружена. По данным



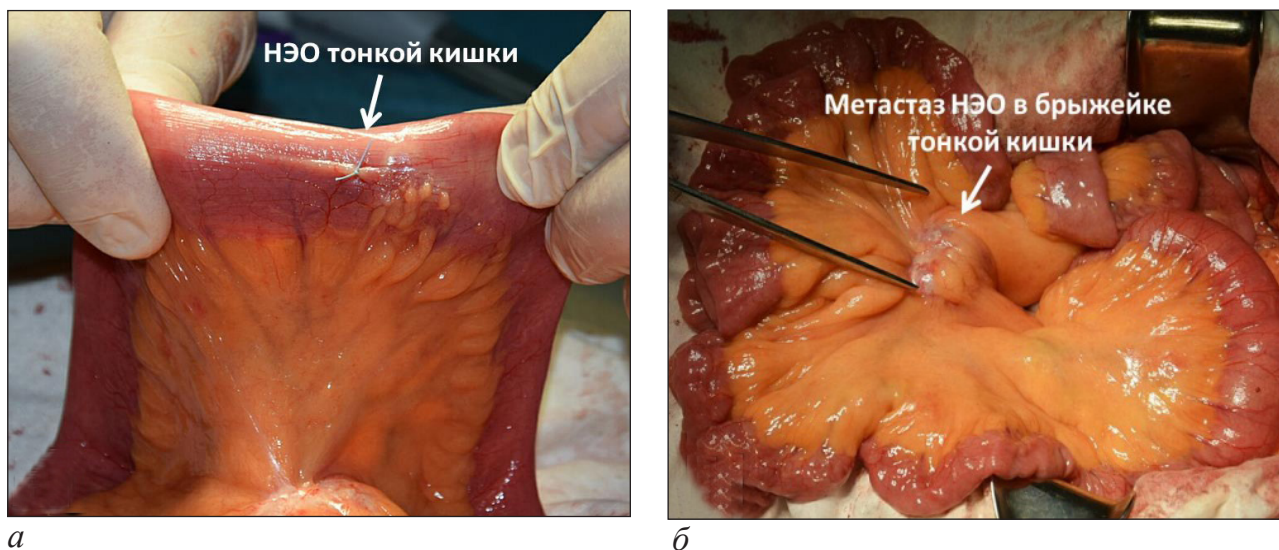


Рис. 3. Интраоперационные снимки того же больного: а – НЭО подвздошной кишки (прошита лигатурой); б – метастаз НЭО в брыжейке тонкой кишки (указан стрелкой)

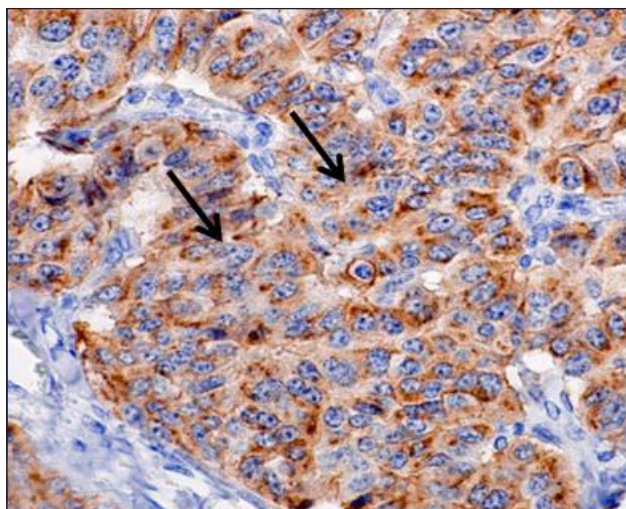


Рис. 4. Макропрепараты подвздошной кишки с метастазом брыжейки у того же больного

СКТ в SgII/SgIII и SgIVa печени установлено наличие метастазов с четкими контурами размером 3,3×3,8 и 2,9×2,6 см соответственно, характеризующихся изоденсной структурой относительно паренхимы печени при нативном сканировании и слабо гиподенсной структурой после контрастирования. Метастазы аналогичных томографических характеристик диаметром до 1,7 см также выявлены в SgVII и SgVIII печени. Объем метастатического поражения печени, по данным СКТ, составил не более 2 %. Результаты СКТ лишь косвенным образом свидетельствовали о наиболее вероятной локализации НЭО в тонкой кишке (рис. 1). Пациенту была выполнена позитронная эмиссионная томография с  $^{68}\text{Ga}$  (ПЭТ-КТ  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE), которая в настоящее время считается наиболее информативной в диагностике НЭО. Выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в печени ( $\text{SUV}_{\text{max}}=8,6$ ), число очагов фиксации которого превысило данные СКТ, а также

установлено его накопление в теле ThV позвонка ( $\text{SUV}=9,7$ ). Максимальное накопление РФП ( $\text{SUV}=19,0$ ) определялось в образовании брыжейки тонкой кишки, однако опухоли в кишке в результате исследования не установлено (рис. 2). Таким образом, результаты радиоизотопного исследования уточнили распространенность опухолевого поражения, однако не определили локализацию первичной опухоли.

В результате обследования пациента был установлен диагноз: «НЭО брюшной полости (тонкой кишки?) TXN1M1 (her, oss), IV стадия, Grade 1 (Ki-67 – 2 %)». Учитывая данные лучевых методов диагностики, свидетельствовавших о наиболее вероятной локализации первичной НЭО в тонкой кишке, риск развития местных осложнений опухолевого процесса (ишемия, развитие кишечной непроходимости), небольшой объем метастатического поражения печени, позволяющий выполнить циторедукцию, низкий потенциал злокачественности опухоли,



а



б

Рис. 5. Иммуногистологическое исследование удаленной НЭО того же больного: а – экспрессия в клетках Chromogranin-A; б – экспрессия в клетках Ki-67 (2 %); ув. 400

определили показания к хирургическому лечению. В связи с необходимостью тщательной ревизии органов брюшной полости для выявления первичной НЭО принято решение о выполнении открытого оперативного вмешательства.

03.05.2017 г. выполнена срединная лапаротомия, в ходе ревизии брюшной полости канцероматоза брюшины, асцита не установлено. В подвздошной кишке на расстоянии 60 см от илеоцекального перехода выявлена интрамурально расположенная опухоль диаметром 1,5 см (рис. 3, а). В брыжейке подвздошной кишки соответственно локализации опухоли выявлен плотной консистенции метастаз размером 4×3,5 см (рис. 3, б). В результате ревизии печени с выполнением интраоперационного УЗИ, наряду с выявленными дооперационно, диагностированы дополнительные метастазы: 2 в SgII печени размерами 1×1 и 0,8×0,7 см, в SgIVa – 0,5×0,6 см, в SgV – субкапсулярный метастаз 0,9×1,0 см. Таким образом, в результате интраоперационной ревизии подтверждена локализация первичной НЭО в тонкой кишке, а также выявлены дополнительные метастатические очаги в печени, которые не определялись дооперационными методами исследований. Пациенту выполнена резекция 40 см подвздошной кишки с опухолью и метастазом брыжейки с сохранением подвздошно-ободочных сосудов, интимно прилежавших к метастазу брыжейки, бисектэктомия печени (SgII+SgIII) с тремя метастазами, резекция SgIVa с двумя метастазами. В связи с интрапаренхиматозным расположением метастазов в SgIVa, SgVII и SgVIII печени выполнена их радиочастотная термоабляция (РЧА) (аппарат Cool-tip, термозонд G17 длиной 15 см, длительность сеанса – 12 мин). Макропрепараты: опухоль подвздошной кишки диаметром 1 см, плотной консистенции, на разрезе вишневого цвета, прорастает серозную оболочку кишки, метастаз брыжейки представлен образованием солидной структуры плотной консистенции, на разрезе белесого цвета с наличием четко определяемой капсулы (рис. 4). Метастазы печени четко отграничены от окружающей паренхимы капсулой, что отличает их от метастатических очагов другой морфологической структуры, в центральной зоне которых определялись формирующиеся полости распада, обусловленные нарушением питания и некрозом опухолевой ткани.

При гистологическом исследовании с окраской микропрепаратов гематоксилином и эозином выявлены характерные признаки НЭО в виде однотипных опухолевых клеток округлой формы с эозинофильной, умеренно развитой цитоплазмой, круглыми ядрами и незаметными ядрышками, скопления которых формируют характерные структуры типа «розеток». Результаты иммуногистологических исследований с общими нейроэндокринными маркерами (хромагранином-А, синаптофизин) подтвердили нейроэндокринный характер опухоли и установили низкий потенциал злокачественности первичной опухоли и метастазов в печени (Ki-67 менее 2 %) (рис. 5).

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки послеоперационного периода. При контрольном обследовании спустя 9 месяцев после операции состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет. По данным исследования онкомаркеров крови, уровни ХГ-А, серотонина и 5-ГИУК – в пределах нормы. Результаты СКТ свидетельствуют об отсутствии новых метастатических очагов и уменьшении размеров метастазов, подвергшихся РЧА, со значительным снижением накопления в них контрастного препарата, что, согласно критериям mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), свидетельствует о частичном ответе на проводимое лечение. Пациенту продолжена лекарственная терапия препаратом Альтевир в прежней дозировке.

Представленное клиническое наблюдение является типичным отражением существующих трудностей диагностики и выбора лечебной тактики, с которыми часто приходится сталкиваться у больных с НЭО тонкой кишки. Тщательное обследование таких пациентов с выполнением необходимого комплекса лабораторно-инструментальных исследований у большинства из них позволяет определить локализацию НЭО в тонкой кишке [7]. Комплексное лечение больных с генерализованными НЭО тонкой кишки и обоснованным применением активной хирургической тактики позволяет досто-



верно увеличить продолжительность и качество их жизни благодаря устранению риска развития местных осложнений опухолевого процесса (ишемия, кишечная непроходимость, кровотечение), а также уменьшению выраженности карциноидного синдрома, который более эффективно контролируется лекарственной терапией [8]. Учитывая мультидисциплинарный характер патологии, лечение больных с генерализованными НЭО тонкой кишки целесообразно осуществлять в специализированных многопрофильных лечебных учреждениях, располагающих полным спектром современных диагностических возможностей и обладающих опытом хирургического лечения таких пациентов.

#### Конфликт интересов / Conflicts of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Bilimoria K. Y., Bentrem D. J., Wayne J. D. et al. Small Bowel Cancer in the United States : Changes in Epidemiology, Treatment, and Survival Over the Last 20 Years // *Ann. Surg.* 2009. Vol. 249, № 1. P. 63–71.
2. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Лысанюк М. В. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // *Анн. хир. гепатол.* 2016. Т. 21, № 1. С. 13–20. [Majstrenko N. A., Romashchenko P. N., Lysanyuk M. V. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie nejroehndokrinnnykh opuholei podzheludochnoi zhelezy i zheludочно-kishechnogo trakta // *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* 2016. Vol. 21, № 1. P. 13–20].
3. Frilling A., Modlin I. M., Kidd M. et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15, № 1. P. 8–21.
4. Howe J. R., Cardona K., Fraker D. L. et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society // *Pancreas.* 2017. Vol. 46, № 6. P. 715–731.
5. Maxwell J. E., Sherman S. K., Stashek K. M. et al. A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors // *Surgery.* 2014. Vol. 156, № 6. P. 1359–1366.
6. Niederle B., Pape U.-F., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum // *Neuroendocrinol.* 2016. Vol. 103, № 2. P. 125–138.
7. Bodei L., Sundin A., Kidd M. et al. The status of neuroendocrine tumor imaging : from darkness to light? // *Neuroendocrinol.* 2015. Vol. 101, № 1. P. 1–17.
8. Woltering E. A., Voros B. A., Beyer D. T. et al. Aggressive Surgical Approach to the Management of Neuroendocrine Tumors : A Report of 1,000 Surgical Cytoreductions by a Single Institution // *J. Am. Coll. Surg.* 2017. Vol. 224, № 4. P. 434–447.

Поступила в редакцию 14.02.2018 г.

#### Сведения об авторах:

Лысанюк Максим Викторович (e-mail: lysanjuk-maksim@rambler.ru), канд. мед. наук, докторант кафедры факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова; Майстренко Николай Анатольевич (e-mail: nik.m.47@mail.ru), академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова; Ромащенко Павел Николаевич (e-mail: romashchenko@rambler.ru), член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. начальника кафедры факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.