

Т.Ю. Юзвенко, Т.С. Костюк, М.С. Черенько

НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПУХЛИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Нейроендокринні пухлини (апудомі) шлунково-кишкового тракту, а тим більше підшлункової залози (ПЗ), трапляються зрідка, проте знання специфічних симптомів, а також сучасних методів діагностики можуть значно допомогти у ранньому встановленні діагнозу та вчасному й вірному виборі методу лікування. Останні публікації свідчать про значне зростання поширеності нейроендокринних пухлин – так, захворюваність складає 7 випадків на 100 000 населення, а розповсюдженість сягає 35 на 100 000. Апудомі підшлункової залози походять з острівцевих клітин, виникають із частотою приблизно 1 випадок на 100 000 осіб і складають до 1,3% усіх новоутворень цього органа.

Терміни «апудома» та «APUD-система» вперше було запропоновано H.G.E. Pearse 1966 року для групи різних нейроендокринних пухлин, що мають схоже походження та властивості. Це визначення є аббревіатурою англійських слів (Amine Precursor Uptake Decarboxylation). Хоча всі ці клітини походять із клітин нервового гребня, розташовуватися пухлини можуть скрізь в організмі: в ендокринних залозах (гіпофізі, щитоподібній, прищитоподібних і надниркових), у парагангліях, шлунково-кишковому тракті. Усі вони синтезують аміни або пептиди, що діють як гормони або нейротрансмітери, а їх тісний зв'язок із центральною та периферичною нервовою системою обумовив формування ширшого поняття, що ліпше відображує взаємозв'язок між ендокринною та нервовою системами – «нейроендокринні пухлини».

Особливістю апудом різної локалізації є наявність у стромі амілоїду. APUD-амілоїд дещо відрізняється від імуноамілоїду, найбільш характерного для медулярного раку щитоподібної залози, який ще називають «раком з амілоїдозом стромі». Рідше і в меншій кількості відкладання амілоїду трапляється в апудомах підшлункової залози,

гіпофіза, надниркових залоз, каротидного тіла. Вважають, що APUD-амілоїд утворюється паренхіматозними клітинами з продуктів метаболізму прогормонів. Для підтвердження діагнозу нейроендокринної пухлини наразі найбільше застосовують імуногістохімічні реакції з хромограніном А та синаптофізином.

Розрізняють два типи апудом:

1. Ортоендокринні – пухлини, що секретують велику кількість гормонів, властивих нормальним клітинам із тією ж локалізацією.

2. Параендокринні – пухлини, що секретують гормони, не властиві нормальним клітинам із цією локалізацією. Так, вівсяноклітинний рак легень інколи секретує АКТГ і викликає синдром Кушинга.

Апудомі можуть бути гормонально активними та перебігати з вираженою клінічною симптоматикою у 10-30% випадків, більшу ж частину складають гормонально неактивні, так звані «німі» апудомі, що перебігають латентно. Останні зазвичай мають більші розміри та у 60-85% дають метастази у печінку вже на стадії первинної діагностики, а частка злоякісних сягає 60-90%. На даний час відомі основні типи апудом підшлункової залози: інсулінома, глюкагонома, соматостатинома, РР-ома, гастриннома, VIP-ома, карциноїди, проте існують і більш рідкісні пухлини, що синтезують АКТГ, кальцитонін, паратиреоїдний гормон, лютеїнізуючий гормон, ренін та еритропоетин.

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози (ПЗ) можуть розвиватися як самостійна патологія або у складі різноманітних генетично детермінованих синдромів.

Так, апудомі ПЗ виявляють у 80-100% хворих із синдромом множинної ендокринної неоплазії I типу (синдром Вермера), у 10-17% хворих із синдромом Фон Хіпель Ліндау та у 10% хворих із нейрофіброматозом I типу (хвороба Реклінгау-

зена). Для двох останніх хвороб більш характерною є наявність неактивних нейроендокринних пухлин.

Синдром Вермера (МЕН I), вперше описаний 1973 року, є автосомно-домінантним і характеризується наявністю гіперпаратиреозу (аденоми або гіперплазії прищитоподібної залози) майже у 100% хворих, аденом аденогіпофіза – у 55-65%, множинних доброякісних і злоякісних пухлин із клітин острівців ПЗ – у 80-100%, аденом надниркових залоз – у 25-37%, карциноїдних пухлин – у 10%, пухлин щитоподібної залози – у 10%, різноманітних пухлин шкіри – у 80-95% випадків та інших аномалій. Серед нейроендокринних пухлин ПЗ у складі даного синдрому більшість мають дуже малі розміри, є мультифокальними, натомість симптоматичними не частіше, ніж у 15% випадків. Із цих гормонально активних пухлин до 55% складають гастриноми (частіше дуоденального відділу) та 18% – інсуліноми.

Загальну порівняльну характеристику нейроендокринних пухлин ПЗ наведено у табл. 1.

Інсулінома

Інсулінома – гормонально активна пухлина, яка розвивається з β -клітин острівців Лангерганса ПЗ і продукує у великій кількості інсулін (1 г пухлини містить у 40 разів більше інсуліну, ніж нормальна тканина ПЗ). Трапляється вона дуже зрідка (до 1 випадку на 100 000 осіб), але серед інших апудом це найбільш поширена (70-75%) пухлина, що уражає острівці Лангерганса.

Інсулінома у 85-90% випадків – солітарна доброякісна пухлина, що локалізується в ПЗ, у 10-15% це множинні пухлини, в 1% формується поза ПЗ: у стінці дванадцятипалої кишки, жовчному міхурі, воротах селезінки. Вперше клінічний діагноз «інсулінома» поставив 1927 року А. Вільдер, а успішно прооперував R.R. Graham.

Існує багато клінічних симптомів цієї хвороби,

Таблиця 1

Характеристика нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Пухлина (синдром)	Тип клітин; типове розташування пухлини	Клінічні прояви	Біомаркери, що циркулюють
Інсулінома (тріада Уіппла)	Бета-клітини острівців ПЗ; голівка, тіло, хвіст або дифузно	Гіпоглікемія, запаморочення, пітливість, тахікардія, тремтіння, судоми, непритомність	Інсулін, рівень якого не відповідає рівню глюкози у крові, проінсулін, С-пептид, хромограніни А та Б
Гастронома (синдром Золлінгера-Еллісона)	Острівцеві клітини, G-клітини ДПК; скрізь у залозі, часто поза нею	Виразкова хвороба, діарея, езофагіт, епігастральний біль	Гастрин, хромогранін А, панкреатичний поліпептид
VIP-ома (синдром Вернера-Моріса, панкреатична холера)	Дельта-клітини острівців ПЗ; тіло та хвіст ПЗ або поза ПЗ	Водяниста діарея, гіпокаліємія, гіпохлоргідрія	VIP, хромогранін А
Глюкагонома	Альфа-клітини острівців ПЗ; тіло та хвіст ПЗ, часто великі з розповсюдженням поза ПЗ	Діабет із легким перебігом, некролітична мігруюча еритема, глосит, стоматит, ангульозний хейліт	Глюкагон, хромогранін А, гліцентин
Соматостатінома	Дельта-клітини острівців ПЗ; панкреато-дуоденальна щілина	Діабет, діарея, стеаторея, холелітіаз	Соматостатин, хромогранін А
PP-ома	PP-клітини острівців ПЗ; голівка ПЗ	немає	Панкреатичний поліпептид, хромогранін А

Примітка: ДПК – дванадцятипала кишка

але найбільш характерні об'єднано класичною тріадою Whipple:

- нейропсихічні порушення: непритомність натще або після фізичного навантаження;
- гіпоглікемія (рівень глюкози в крові нижчий від 2,8 ммоль/л);
- напад гіпоглікемії швидко ліквідується внутрішньовенним введенням глюкози або вживанням цукру.

Для діагностики інсуліноми велике значення мають результати лабораторних обстежень із підтвердженням наявності органічного гіперінсулінізму. Лише після цього має розпочинатися визначення локалізації пухлини за допомогою інструментальних методів діагностики.

Для діагностики інсуліноми 60-ми роками минулого сторіччя використовували діагностичні тести з толбутамідом, глюкагоном, лейцином, глюкагоном кальцію. Наразі такі тести вже не застосовують, а діагноз виставляють за наявності сукупності ознак:

- глюкоза в крові $< 2,8$ ммоль/л;
- інсулін у крові ≥ 3 мкМО/мл;
- С-пептид у крові $\geq 0,2$ нмоль/л;
- усі 3 тести мають проводитись одночасно в одній пробі крові та на тлі негативного аналізу сечі на препарати сульфанілсечовини.

Треба зауважити, що виключення ятрогенного гіперінсулінізму, що виникає внаслідок вживання препаратів сульфанілсечовини у здорових осіб, ще й досі залишається проблематичним в Україні, адже такий аналіз сечі звичайні лабораторії не проводять. Виключити вплив препаратів інсуліну допомагає визначення рівня С-пептиду, який має корелювати з одночасно виміряним рівнем інсуліну в крові пацієнта. Проте лікарі мають зважати на меншу стійкість молекули інсуліну порівняно з молекулою С-пептиду, адже у разі некоректного відбирання зразків (сироватка має бути сепарована та заморожена впродовж 1-2 годин після відбирання крові) інсулін буде руйнуватися швидше.

Зазвичай підтвердити діагноз гіперінсулінізму вдається проведенням 72-годинної проби із голодуванням. Так позитивні результати отримують вже через 12 годин у 33% хворих, у 65% – впродовж першої доби, у 93% – впродовж двох та у 99% – впродовж трьох діб голодування. Даний тест має

проводитися лише під час госпіталізації хворих і супроводжуватися низкою обов'язкових замірів.

1. На початку голодування встановлюють венозний катетер і вимірюють базальні рівні сироваткової глюкози, інсуліну, проінсуліну (необов'язково), С-пептиду.
2. Дозволяють вживати лише рідини, що не містять калорій та кофеїну, та заохочують легку контрольовану фізичну активність (ходіння).
3. Кетони в сечі вимірюють кожні 12 годин.
4. Надалі виконують аналіз капілярної крові на глюкометрі кожні 4 години, доки рівень глюкози не впаде нижче від 3,3 ммоль/л, після чого тестування виконують щогодини до отримання рівня, нижчого від 2,8 ммоль/л. У цей момент роблять відбирання венозної крові на ті ж показники, що й на початку тесту. Натомість голодування припиняють лише після лабораторного підтвердження гіпоглікемії.
5. Тест припиняють, якщо виникають симптоми гіпоглікемії, якщо рівень глюкози венозної крові менший від 2,5 ммоль/л або пройшли 72 години голодування. Проводять визначення основних показників (що й на початку тесту), після чого пропонують вживання «швидких» вуглеводів, що має передувати звичайному прийманню їжі. Якщо пацієнт не може вживати їжу самостійно (запаморочення, непритомність), глюкозу вводять внутрішньовенно.

У здорових чоловіків рівень глюкози не падає нижче від 3,1 ммоль/л, у той час як у здорових жінок, за деякими повідомленнями, глікемія може знижуватись навіть до 1,7 ммоль/л. Проте рівні інсуліну в останніх падають відповідно та не перевищують 3-5 мкмоль/л, зазвичай симптоми гіпоглікемії не виникають, а рівні ацетону значно підвищуються.

Що стосується проінсуліну, то його вимірювання є корисним у випадках сумнівних рівнів інсуліну на тлі гіпоглікемії, адже інсуліноми часто втрачають високе диференціювання клітин і свою властивість «перетворювати» проінсулін на інсулін. Отже, рівні проінсуліну понад 5 пмоль/л у хворих із гіпоглікемією підтверджують діагноз інсуліноми.

Вимірювання глікемічного профілю, рівня глікованого гемоглобіну та проведення тесту толерантності до вуглеводів наразі не несуть жодної вірогідної інформації для встановлення діагнозу гіперінсулінізму та не мають застосовуватися.

Інсулінома у більшості випадків – поодинокі пухлина. Множинні інсуліноми трапляються у 10% випадків, і у 10% хворих вони малігнізують і метастазують. Складність передопераційної діагностики пов'язано з тим, що у 90% випадків розміри пухлини не перевищують 1 см.

Проте за останніми даними (найбільша серія з 425 прооперованих хворих із підтвердженням діагнозом гіперінсулінізму у клініці Мейо), інсуліноми склали лише 22% випадків, у той час як інші 78% пояснювалися незідобластомом (тобто дифузною гіперплазованими острівцями Лангерганса у підшлунковій залозі).

Для визначення локалізації пухлини використовують ультразвукове обстеження (УЗО), ендоскопічне (ЕУЗО) та інтраопераційне ультразвукове обстеження (ІОУЗО), комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), ангіографію та кальцій-стимульовану ангіографію. За даними клініцистів, чутливість цих методів коливається від 55% до 99%.

Найбільш вживаними та чутливими є КТ (69-94%), МРТ (63%), ЕУЗО (92% для голівки ПЗ і до 40% для хвоста ПЗ). Найліпшим методом вважається селективна панкреатична ангіографія у поєднанні зі стимуляцією кальцієм – чутливість сягає 100%. Натомість інвазивність, ціна та відносна складність виконання значно обмежують використання даної методики в умовах нашої країни. Дана техніка полягає у почерговому введенні кальцію у селезінкову, верхню мезентеріальну та панкреато-дуоденальну артерії з вимірюванням рівня інсуліну у нижній порожнистій вені після стимуляції.

Серед лікарів немає єдиної думки відносно того, який із наведених методів є найліпшим. Використання методик залежить від досвіду центрів і окремих фахівців, більшу ефективність дає поєднання декількох тестів.

У світі досить широко використовують функціональні методи дослідження, такі як сцинтиграфія та протонно-емісійна томографія, поєднана з КТ (ПЕТ/КТ). Найбільш чутливими радіофармпрепаратами, що використовуються для нейроендокринних пухлин і мають спорідненість до рецепторів соматостатину, є мічений октреотид, ^{18}F FDG, ^{18}F DOPA, ^{68}Ga -DOTATOC і ^{68}Ga -DOTATATE. Наразі саме ^{68}Ga -DOTATATE-ПЕТ/КТ, що є дуже чутливим до

соматостатинових рецепторів 2-го типу, вважається найкращим засобом для локалізації як первинної нейроендокринної пухлини, так і її метастазів.

З інтраопераційних методів діагностики найбільш розповсюдженим є метод пальпації ПЗ, проте його низька чутливість, надто у випадках множинних пухлин, значно обмежує його використання. Ліпші характеристики має інтраопераційне УЗО, за його допомогою виявляються пухлини у 75-100% випадків, без попередньої пальпації, втім навіть така технологія не є досить поширеною в нашій країні.

Основним і радикальним методом лікування гіперінсулінізму є видалення пухлини. Що раніше проведено хірургічне лікування, то більше шансів на одужання та відновлення працездатності хворого. Показаннями до оперативного лікування є діагноз гіперінсулінізму та наявність пухлини у ПЗ.

Сьогодні операцією вибору вважають енуклеацію пухлини, в інших випадках рекомендують виконувати резекцію ПЗ. Якщо інсуліному розташовано у ділянці головки ПЗ, виконується панкреато-дуоденальна резекція.

За наявності метастазів у печінці та/або збереження гіпоглікемії після оперативного лікування застосовують консервативну терапію. Для консервативної терапії використовують діазоксид, стрептозотин, адриаміцин, 5-фторурацил, мітраміцин, кортикостероїди, делантин, А-аспіразу, туберцидин, глюкостероїди. Більш сучасними, проте не завжди більш ефективними є аналоги соматостатину (октреотид, сандостатин ЛАР, ланреотид), інгібітори mTOR (еверолімус) і тирозинкінази (сунітиніб).

Наразі жоден препарат не продемонстрував високої ефективності, тому золотим стандартом лікування залишається оперативне втручання.

Гастронома

Гастрономи (синдром Золлінгера-Еллісона) належать до параендокринних пухлин ПЗ, які продукують ектопічний гормон (гастрин), що у нормальних умовах клітинами острівців не секретується. Гастрономи у 80-85% випадків локалізуються у ПЗ, у 30-60% вони є солітарними. Поза ПЗ пухлини розташовуються у 20-30% випадків, найчастіше (15-20%) – у підслизовому шарі дванадцятипалої кишки (ДПК) або шлунка. Пухлини у

ДПК, як правило, виявляються проксимальніше від великого дуоденального сосочка, величина їх становить кілька міліметрів. Вони ростуть повільно та мають незначну злоякісність. Описано випадки розташування гастрини в печінці, воротах селезінки, у зв'язці Трейтца та яєчниках. Клінічна картина характеризується симптомами виразки ДПК або шлунка з тяжким перебігом, тривалим болем в епігастральній ділянці, блювотою, схудненням, діареєю, езофагітом. У 75% випадків виразки утворюються в початковому відділі ДПК, у близько 25% – у дистальному відділі ДПК та у початковому відділі порожньої кишки. Лише у 5-6% спостережень виразка локалізується у шлунку. Часто виникають множинні виразки. У деяких випадках на передній план у клінічній картині можуть виступати прояви, пов'язані зі злоякісним переродженням пухлини або метастазуванням. Злоякісність корелює з розміром і сягає 85% випадків. Метастази найчастіше виявляють у лімфатичних вузлах і печінці. У пацієнтів із метастатичною гастринною смертність сягає 80%.

У 30-40% випадків гастрини пов'язано з іншими генетично обумовленими ендокринними пухлинами (МЕН I). У такому разі діагностика та лікування часто значно ускладнюються у зв'язку з наявністю множинних пухлин малого розміру, які майже неможливо виявити інструментальними методами. Гастрини у пацієнтів із синдромом МЕН I виникають у більш ранньому віці та рідше мають злоякісний перебіг (7-12%).

Діагностика синдрому Золлінгера-Еллісона ґрунтується на виявленні множинних виразок ДПК, значного підвищення базальної шлункової секреції, а також високих рівнів гастрину та хромограніну А в крові. Вироблення соляної кислоти у хворих за добу коливається в межах 150-300 ммоль, за цей час виділяється 2000-14000 мл шлункового соку з переважанням нічної секреції. Середній об'єм нічної шлункової секреції за синдрому Золлінгера-Еллісона складає 2500 мл, тоді як за пептичної виразки він дорівнює 1000 мл, а у здорової людини – 250 мл. Збільшення базальної секреції до 20-25 ммоль і вище, а також відношення базальної секреції до стимульованої, яке перевищує 0,6, є важливими ознаками синдрому. З метою диференційної діагностики використовуються додаткові провокаційні тести з харчовим навантаженням, кальцієм, секре-

тином, глюкагоном. Найбільш вживаним у світі залишається тест стимуляції із секретинном.

Гіпергастринемію, що не супроводжується збільшенням шлункової секреції, не пов'язано з гастринною. Вкрай важливим є виконання всіх тестів після відміни H_2 -блокаторів, блокаторів протонної помпи та октреотиду принаймні за добу перед цим, проте бажано за тиждень. Зазвичай рівні гастрину за наявності гастрини перевищують 150 пг/мл, а рН шлункового соку має бути меншим від 3,0.

Останнім часом визначення гастрину в крові стало значно доступнішим і дозволяє виявляти гіпергастринемію на ранніх стадіях, коли ще органічні зміни у шлунково-кишковому тракті не так виражено. Наразі рекомендовано тестування на рівень гастрину всім пацієнтам із пептичними виразками, незалежно від наявності *H. pylori*.

Для візуалізації гастрини застосовують УЗО, КТ, МРТ, ЕУЗО. Добрі результати дає застосування сцинтиграфії з октреотидом: специфічність 86% і чутливість 71%. Основними причинами, що обмежують інформативність майже всіх цих технік, є малі розміри пухлини та часто множинність утворень. Дуже чутливим методом залишається селективна ангиографія, натомість її інвазивність і складність проведення обмежують її використання. Водночас останні дослідження продемонстрували, що комплексне застосування сцинтиграфії з октреотидом із комп'ютерної томографією дає навіть ліпші результати.

Лікування – оперативне. Метою є контроль шлункової гіперсекреції та видалення злоякісних пухлин і метастазів. З огляду на те, що запанкреатичні гастрини у 40-60% випадків не знаходяться навіть під час операції, іноді доводиться виконувати гастректомію з ваготомією та пілоропластикою. Після резекції шлунка, ушивання виразок існує дуже висока ймовірність їх рецидивів із подальшими ускладненнями у вигляді кровотечі та перфорації. Тому останнім часом стандартом вважається виконання тотальної гастректомії.

Як антисекреторні засоби використовують H_2 -блокатори та блокатори протонної помпи у великих дозах, сандостатин. У більшості пацієнтів вдається утримувати нормальну шлункову секрецію шляхом тривалого застосування омепразолу, проте у цих пацієнтів можуть виникати карциноїдні пухлини шлунка та дефіцит вітаміну B_{12} . Продемонтована

но, що на тлі такої терапії не виникає летальних випадків, пов'язаних із гіперсекрецією шлункового соку. Зазвичай смерті обумовлено саме розвитком пухлини та метастатичною хворобою.

На жаль, у більшості випадків, попри розвиток діагностичних і хірургічних методик, хвороба має рецидивуючий або персистуючий характер. У випадках злоякісних гастрином показано хіміотерапію стрептозоцином, 5-фторурацилом, цис-платиною. Значно поліпшує клінічний перебіг хвороби та стан хворих застосування пролонгованих аналогів октреотиду (ланреотид), надто у поєднанні з альфа-інтерферонами. Стабілізації процесу досягають приблизно у 50% випадків.

VIP-ома

У невеликій кількості острівцевої частини ПЗ знаходяться D₁-клітини. Пухлина, що розвивається з них, продукує вазоактивний інтестинальний пептид (VIP). Ця пухлина називається VIP-омою (синдром Вернера-Моррісона; панкреатична холера), вперше її описано 1958 року. VIP-оми складають 3-4% ендокринних пухлин ПЗ. У деяких випадках пухлина, що викликає синдром Вернера-Моррісона, є гангліонейромою, гангліонейробластомою (надто у дітей), атиповою феохромоцитомою, що локалізується у грудній клітці, ретроперитонеально або в мозковій речовині надниркових залоз, натомість понад 80% пухлин розташовуються у ПЗ.

Синдром виявляється наявністю секреторної діареї (рідкий водянистий кал щонайменше 0,7 л на добу протягом 3 тижнів), гіпокаліємією та метаболічним ацидозом.

Діарея за VIP-ом пояснюється посиленням виділення панкреатичного та кишкового соків, екскреції рідини й електролітів тонкою кишкою під впливом VIP. Має значення і гіпо- або ахлоргідрія внаслідок пригнічення шлункової секреції. Може відбуватися зниження артеріального тиску через потужну судинорозширювальну дію пептиду. У 50% хворих спостерігаються симптоми діабету, у 20% – напади «флеш» (нападоподібне почервоніння обличчя та верхньої частини тулуба). Діагноз виставляється у разі виявлення високого рівня VIP у крові. За відсутності високого рівня VIP у плазмі крові та пухлині ПЗ говорять про так званий псевдосиндром Вернера-Моррісона. Консервативне лікування полягає у призначенні стрептозоцину або його комбінації з 5-фторурацилом. Хірургічне

лікування – видалення VIP-оми або дистальна субтотальна панкреатектомія.

Глюкагонома

Глюкагоному – пухлину з α -клітин, що секретує глюкагон – вперше описано 1966 року. На відміну від інших ендокринних пухлин ПЗ, розміри глюкагономи є більшими – 3-6 см, а випадків позапідшлункової локалізації пухлини не описано. Частіше пухлина локалізується у хвості ПЗ (до 80% випадків). Це вкрай рідкісне захворювання із частотою до 0,1 на 1 млн. осіб і значним злоякісним потенціалом (до 80%). Метастазує у 90% випадків у печінку, у 30% – у лімфатичні вузли, зрідка – в інші органи. Часто дані пухлини продукують й інші гормони: інсулін, адренкортикотропний гормон, паратгормон тощо.

Клінічна картина складається з легкого цукрового діабету, обумовленого посиленням розщеплення глікогену, ураження шкіри (некротична мігруюча еритема), глоситу, хейліту, стоматиту, анемії, діареї, втрати маси тіла, рецидивуючого тромбозу глибоких вен, депресії. У частини хворих розвиваються закрепи через пригнічення глюкагоном кишкової перистальтики.

Діагноз ґрунтується на виявленні підвищеного рівня глюкагону в крові. Характерним для пухлини є зниження рівня амінокислот у крові, надто аланіну та глютаміну. Гіпоаміноацидемію пов'язано з накопиченням низки амінокислот у печінці, і вона є прямим наслідком підвищеної глюкагономії. Ураження шкіри пояснюється зменшенням концентрації вільних амінокислот в епідермі. Певне діагностичне значення має гіпохолестеринемія. Відомо, що глюкагон зменшує рівень холестерину та тригліцеридів, впливаючи на метаболізм ліпопротеїнів із дуже низькою відносною щільністю. У хворих із глюкагономами часто виявляється гіпопротеїнемія. У підозрілих випадках необхідно визначити рівень цинку в плазмі крові, що зазвичай є помірно зниженим. Значення зниженого рівня цинку полягає в тому, що аналогічні ураження шкіри спостерігаються і за acrodermatitis enteropathica, за якого має місце недостатність цинку.

Застосовують УЗО, КТ, сканування з октреотидом, ЕУЗО, черезшкірну портальну флебографію із забиранням крові з різних ділянок вен ПЗ. Лікування симптоматичне, перш за все – уражень шкіри. Для цього призначають сульфат цинку. У низці

випадків ефективним є сандостатин. Для компенсації гіпоаміноацидемії призначають білкові замінники. Необхідною є корекція глікемії.

Лікування – хірургічне, проте цілком можливо видалити лише одну третину глюкагоном. Пухлина часто рецидивує, швидко з'являються метастази у печінці. Як хіміотерапія використовується 5-фторурацил окремо або в комбінації з туберцидином, а також вінкристин, циклофосфамід. Широко застосовується стрептозоцин, ефективний приблизно у третині випадків (1,5 г на 1 м² поверхні тіла протягом 6 тижнів.).

Соматостатинома

Соматостатинома – пухлина, що походить із D-клітин ПЗ і секретує соматостатин, вперше її описано 1977 року. Цей тип апудом складає до 4% усіх гастроінтестинальних апудом, а класичні прояви виникають лише у 10% випадків. У 60% випадків соматостатинома розвивається у ПЗ, в інших випадках – походить із тонкого кишечника. Завичай це великі пухлини із середнім розміром 4 см для ПЗ і 2 – для ДПК. У жінок соматостатиному виявляють у 2 рази частіше, середній вік хворих складає 40-60 років. На момент діагностики 80% пухлин вже мають метастази. Захворювання проявляється розвитком легкого цукрового діабету (до 75% випадків), жовчнокам'яної хвороби (до 55%), діареї та стеатореї. Характерними є гіпоацидність, диспепсичні явища, анемія, схуднення. Проте найчастішою скаргою, що сприяє виявленню захворювання, є абдомінальний біль.

У діагностиці використовують визначення рівня соматостатину, глюкози, інсуліну в крові, вивчення шлункової секреції, УЗО, ЕУЗО, КТ, ангіографію, скінтиграфію. На практиці соматостатинома – частіше випадкова знахідка під час обстеження або хірургічного лікування. Лікування – оперативне і досить агресивне з огляду на злякисних пухлин і виживання таких хворих. Октреотид та аналогічні препарати мають застосовуватися майже в усіх хворих із таким діагнозом. Як хіміотерапевтичні засоби застосовують стрептозоцин, епірубіцин, 5-фторурацил.

PP-ома

PP-ома – панкреатична поліпептидома – ендокринна пухлина острівців ПЗ, що продукує панкреатичний поліпептид (PP). Невеликі за розмірами пух-

лини, які продукують PP, можна запідозрити, якщо рівень його в плазмі крові підвищено протягом декількох місяців. Після видалення пухлини рівень PP знижується до норми. У більшості хворих із пухлинами, що секретують PP, відзначаються біль у верхній частині живота, шлунково-кишкові кровотечі, зменшення маси тіла, жовтяниця або діарея. За пухлин ПЗ, що продукують PP, виконують енуклеацію пухлини або резекцію залози. Більш сприятливим є видалення пухлини, що передує хіміотерапії (стрептозоцин).

Нефункціонуючі нейроендокринні пухлини

Під даним терміном розуміють нейроендокринні пухлини ПЗ, що не супроводжуються специфічними клінічними проявами. Встановлення діагнозу нефункціонуючих, або клінічно «німих», нейроендокринних новоутворень пов'язано з найбільшими складнощами, адже вони зазвичай не супроводжуються специфічним синдромом гормональної гіперфункції та гормонозалежними симптомами. До таких пухлин відносять більшість PP-клітинних, A- та D-клітинних пухлин. Відсутність характерних ендокринних синдромів може пояснюватися низкою причин: 1) секрецією клітинами пухлини недостатньої кількості гормону; 2) секрецією гормону, що не викликає певних симптомів; 3) секрецією функціонально інертного прогормону; 4) дефектністю механізмів реалізації дії гормонів. Тому, хоча у клітинах більшості подібних пухлин імуногістохімічно вдається визначити той або інший гормон, у плазмі крові його рівень часто не відрізняється від норми або підвищений незначно, і, хоча клінічно пухлини є «нефункціонуючими», їх іноді називають функціонуючими безсиндромними.

Клінічно «німі» ендокринні пухлини ПЗ є повільно зростаючими та потенційно злякисними новоутвореннями. Розміри пухлин зазвичай перевищують розміри інших нейроендокринних пухлин ПЗ. Дані новоутворення на ранніх стадіях не супроводжуються жодними суб'єктивними неприємними відчуттями, у зв'язку з чим до моменту появи скарг хворих і встановлення діагнозу вони зазвичай досягають 3,5-20 см (у середньому 10 см). До цього часу понад 60% пухлин проявляються вже досить вираженими, хоча і неспецифічними клінічними ознаками хвороби: тупим болем в епігастральній ділянці, симптомами хронічного панкреатиту, стеатореєю, гепатомегалією, механічною жовтяницею, пору-

шенням пасажу їжі по ДПК, шлунково-кишковими кровотечами. У 20-30% випадків нефункціонуючі пухлини ПЗ виявляють у рамках синдрому МЕН I, у 15% – випадково. Часто пухлини доступні пальпації. Діагностика найчастіше буває пізньою, і до моменту виявлення до 90% новоутворень вже є злоякісними, виявляються метастази (частіше у печінці), судинна та/або периневральна інвазія, ознаки місцевого поширення із залученням навколишніх органів і тканин. Лише 2% пухлин на момент встановлення діагнозу є доброякісними. Основними способами діагностики є УЗО, ЕУЗО і КТ. Лікування даного типу пухлин – хірургічне. З огляду на те, що злоякісні нефункціонуючі нейроендокринні пухлини виявляються у 70-92% випадків, зазвичай застосовують велику дистальну або панкреатодуоденальну резекцію. Беручи до уваги відносно доброякісний перебіг цих пухлин навіть у занедбаних стадіях захворювання, застосовують, поряд з операцією на ПЗ, велику резекцію печінки та навіть трансплантацію печінки за її метастатичного ураження.

У хіміотерапії цієї групи пухлин дуже добре себе зарекомендували аналоги соматостатину, на тлі приймання яких вдається зменшити або стабілізувати процес у більшості хворих.

Загалом більшість досягнень останніх років у діагностиці та лікуванні нейроендокринних пухлин, які вже широко застосовуються у світі, не є доступними в Україні. Натомість все одно, враховуючи зростаючу частоту даної патології згідно з останніми публікаціями, прицільний пошук має вестися в усіх пацієнтів із відповідною симптоматикою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зотов О.С. Нейроендокринні новоутворення. Частина 1: Загальна характеристика; карциноїд, парагангліома [Текст] / О.С. Зотов, О.С. Ларін // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 2 (7). – С. 3-11.
2. Бирюков Ю.В. Карциноиди шлунково-кишкового тракту [Текст] / Ю.В. Бирюков, В.В. Гриднева // Хірургія. – 2000. – № 4. – С. 67-71.
3. Егоров А.В. Випомы поджелудочной железы [Текст] / А.В. Егоров, Н.М. Кузин, М.Г. Лакреева // Хірургія. – 1999. – № 4. – С. 68-72.
4. Павловський М.П. Нейроендокринні пухлини підшлункової залози: діагностика і хірургічне лікування [Текст] / М.П. Павловський, Н.І. Бойко, В.І. Коломійцев // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 4 (9). – С. 3-12.
5. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas [Text] / M.A. Anderson, S. Carpenter, N.W. Thompson [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95, № 9. – P. 2271-2277.
6. Bielig K.S. Islet cell tumors of the pancreas [Text] / K.S. Bielig, B.M. Jaffe // Surg. Clin. North Amer. – 1995. – V. 75, № 5. – P. 1025-1040.
7. Milan S.A. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas [Text] / S.A. Milan, C.J. Yeo // Current Opinions in Oncology. – USA: Lippincott Williams & Wilkins, Inc., 2012. – P. 46-55.
8. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification [Text] / I. Velikyán, A. Sundin, J. Sörensen [et al.] // J. Nucl. Med. – 2014. – V. 55, № 2. – P. 204-210.
9. Калинин А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта [Текст] / А.В. Калинин // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 264. – С. 34-45.
10. Поликарпов С.Б. Нейроэндокринные опухоли органов брюшной полости и забрюшинного пространства (клиника, диагностика, лечение, прогноз) [Текст] / С.Б. Поликарпов // Меж. эндокрин. ж. – 2010. – № 5 (29). – С. 12-19.
11. Insulinoma and gastrinoma syndromes from a single intrapancreatic neuroendocrine tumor [Text] / M.B. Lodish, A.C. Powell, M. Abu-Asab [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – V. 93. – P. 1123-1128.
12. Neuroendocrine tumors [Text] / M.H. Kulke, A.B. Benson, E. Bergsland [et al.] // J. Nat. Compr. Canc. Netw. – 2012. – V. 10, № 6. – P. 724-764.
13. Янкин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта [Текст] / А.В. Янкин // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 227-233.
14. 7201 Carcinoids: Increasing Incidence Overall and Disproportionate Mortality in the Elderly [Text] / E.A. Perez, L.G. Koniaris, S.E. Snell [et al.] // World J. Surg. – 2007. – V. 31. – P. 1022-1030.
15. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin [Text] / J.F. Rehfeld, M.H. Gingras, L. Bardram [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – V. 140, № 5. – P. 1444-1453.
16. Reoperative surgery in sporadic Zollinger-Ellison Syndrome: long-term results [Text] / S.R. Grobmyer, S.B. Vogel, J.E. McGuigan [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – V. 208, № 5. – P. 718-722.
17. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital [Text] / M. Nikfarjam, A.L. Warshaw, L. Axelrod [et al.] // Ann. Surg. – 2008. – V. 247. – P. 165-172.
18. The role of intra-arterial calcium stimulation test with hepatic venous sampling (IACS) in the management of occult insulinomas [Text] / L.M. Tseng, J.Y. Chen, J.G. Won [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – V. 14. – P. 2121-2127.
19. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia [Text] /

- V. Bernard, C. Lombard-Bohas, M.C. Taquet [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – V. 168. – P. 665-674.
20. Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma [Text] / J. Chen, C. Wang, J. Han [et al.] // Expert Rev. Anticancer. Ther. – 2013. – V. 13. – P. 737-743.
 21. *Kloppel G.* Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract [Text] / G. Kloppel, M. Anlauf // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – V. 19, № 4. – P. 507-517.
 22. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity [Text] / N. Garbrecht, M. Anlauf, A. Schmitt [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2008. – V. 15, № 1. – P. 229-241.
 23. *Vinik A.I.* Pancreatic neuroendocrine tumors: approach to treatment with focus on sunitinib [Text] / A.I. Vinik, E. Raymond // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2013. – V. 6, № 5. – P. 396-411.
 24. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years [Text] / H. Kindmark, A. Sundin, D. Granberg [et al.] // Med. Oncol. – 2007. – V. 24. – P. 330-337.

РЕЗЮМЕ

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение на современном этапе

Т.Ю. Юзвенко, Т.С. Костюк, М.С. Черенько

В лекции проведен анализ литературных данных о классификации, клинике, диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, випомы, соматостатиномы и карциноида. Представлен алгоритм диагностики и лечения больных с данной патологией.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, апудомы, поджелудочная железа, диагностика, хирургическое лечение.

SUMMARY

Neuroendocrine tumors of pancreas: contemporary diagnosis and treatment

T. Yuzvenko, T. Kostyuk., M. Cherenko

The lesson summarizes literature data on classification, symptoms, diagnosis and treatment of neuroendocrine pancreatic tumors: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, Vipoma, somatostatinoma and carcinoid. The algorithm of diagnosis and treatment of patients with this pathology is offered.

Key words: neuroendocrine tumors, apudomas, pancreas, diagnosis, surgical treatment.

Дата надходження до редакції 17.08.2014 р.