

# Эндосонография в предоперационной диагностике инсулином

Силина Т.Л.<sup>1</sup>, Орлов С.Ю.<sup>2</sup>, Кондрашин С.А.<sup>3</sup>, Егоров А.В.<sup>3</sup>,  
Гуревич Л.Е.<sup>4</sup>, Бритвин Т.А.<sup>4</sup>, Латкина Н.В.<sup>5</sup>, Кузнецов Н.С.<sup>5</sup>

Лечебно-реабилитационный центр Росздрава<sup>1</sup>; Московская городская клиническая больница № 31<sup>2</sup>;  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова<sup>3</sup>; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского<sup>4</sup>;  
ФГУ Эндокринологический научный центр РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ<sup>5</sup>.

Инсулинома – опухоль, исходящая из бета-клеток с сохраненной способностью синтезировать и секретировать инсулин независимо от нормального механизма обратной регуляции, т.е. это преимущественно функционирующая ортоэндокринная АПУДома. Она встречается в 1–4 случаях на миллион населения в год [1, 2, 3, 4, 5]. По данным различных авторов малигнизируется в 5–30% случаев [8, 9, 11, 14]. Около 5% инсулином ассоциированы с опухолью паращитовидных желез и гипофиза (МЭН-I) и в этом случае чаще бывают множественными и злокачественными. [10, 11, 20].

Принятые в онкоморфологии критерии злокачественности (ядерная и клеточная атипия, инфильтративный тип роста) обычно не пригодны для большинства нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. За одним из косвенных признаков малигнизации принят размер: у опухолей превышающих 2см - высокая вероятность малигнизации [9, 12, 14, 16, 23].

В 1929 году впервые опубликован случай излечения гиперинсулинизма после удаления инсулиномы. И в настоящее время радикальное лечение по-прежнему – оперативное, причем тип операции (энуклиация или различные виды резекции) зависит от локализации опухоли.

Необходимость дооперационной диагностики инсулиномы определяется рядом причин:

- гипогликемия может иметь другую природу - недостаточно выявить гипогликемический синдром, необходимо подтвердить наличие самой опухоли;

- гиперплазия островковых клеток может иметь не опухолевый, а мелкоочаговый или диффузный характер (микроаденоматоз и незидиобластоз);

- инсулиномы могут быть множественными, особенно у пациентов с множественной эндокринной неоплазией;

- от 5 до 13% инсулином не выявляется во время операции, что приводит по мировой статистике к 10% релапаротомий [13, 22, 23].

Дооперационная диагностика инсулиномы включает два этапа: клиническая диагностика направлена на выявление органического гиперинсулинизма; топическая диагностика - на выявление опухоли и определение ее локализации в поджелудочной железе. Третий, послеоперационный, этап – морфологического подтверждения опухоли – включает гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Этап топической диагностики включает визуальные методы исследования, ни один из которых не дает стопроцентной

выявляемости. На сегодня не существует «золотого стандарта» в топической диагностике инсулином. Именно поэтому каждая методика стремится к самосовершенствованию. Наряду с другими методиками Эндосонография (ЭндоУЗИ) занимает достаточно прочные позиции в диагностическом алгоритме инсулином [23, 24].

ЭндоУЗИ представляет собой эндоскопическую модификацию ультразвукового исследования по принципу трансректального и трансвагинального УЗИ или трансэзофагеальной эхокардиографии. Единственным отличием ЭндоУЗИ от транскутанного (традиционного) УЗИ является максимальное приближение датчика к органу-мишени, что позволяет использовать более высокую частоту, т.е. короткую длину волны, что значительно улучшает разрешающую способность метода.

Эндосонография поджелудочной железы производится трансгастрально и трансдуоденально: хвост, тело и перешеек сканируются через различные отделы желудка; перешеек, головка и крючковидный отросток – через различные отделы двенадцатиперстной кишки [14, 20, 25]. Это исключает возможность панорамного изображения поджелудочной железы и требует от специалиста глубокого знания стереотопографии.

Точность метода по мировым данным составляет от 71 до 96% [6, 7, 14, 18, 21, 23].

Описанный в доступной мировой литературе эндосонографический портрет инсулиномы крайне скуден, сводится к «округлому гипозоногенному образованию» и, вероятно, заимствован из транскутанного УЗИ [15, 17, 18, 19, 21].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить современные возможности и разработать методики усовершенствования ЭндоУЗИ в топической диагностике инсулином поджелудочной железы на дооперационном этапе, создать классификацию экзотипов инсулиномы поджелудочной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено мультицентровое исследование. На эндосонографию направлялись пациенты из трех клиник: ММА (ФХК им. Бурденко); ФГУ ЭНЦ РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ; МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Эндосонография производи-

лась аппаратами фирмы Olympus (GF-UM 20 и GF-UM 160) в эндоскопических отделениях двух клиник г. Москвы: Лечебно-реабилитационный центр Росздрава и ГКБ № 31. Всем пациентам это исследование было проведено амбулаторно.

Мы представляем результаты анализа эндосонографии 37 пациентов (мужчин – 8, женщин – 29) в возрасте от 15 до 69 лет.

В наше исследование включены только те пациенты, у которых выявлена на операции и подтвержденная морфологически хотя бы одна инсулинома. Из 37 пациентов у 8 – диагностирован МЭН. По результатам операции и морфологического исследования у данных пациентов выявлено 40 инсулином и, кроме того, 6 нефункционирующих опухолей и одна глюкагонома (таблица № 1).

Локализация и размер инсулином в различных отделах поджелудочной железы на основании данных операции представлены в диаграммах № 1 и 2. Почти половина инсулином – локали-

этапе становления методики нами были допущены топографические ошибки в диагностике инсулином перешейка железы и крючковидного отростка. В зарубежной литературе, помимо этого, мы встретили указания на ошибки в локации инсулином на границе тела и хвоста [23]. Но нигде не нашли анализа причин ошибок и способов их разрешения.

Мы провели собственный анализ топографии поджелудочной железы у больных с инсулиномами. Для исключения топографических ошибок мы разработали методы дополнительного сканирования этих зон:

- трансбульбарное определение соотношения опухоли с воротной и верхнебрыжеечной венами;
- контрольное сканирование из желудка (для перешейка) (рис 1а, 1б) и из нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки (для крючковидного отростка) (рис 2а, 2б);

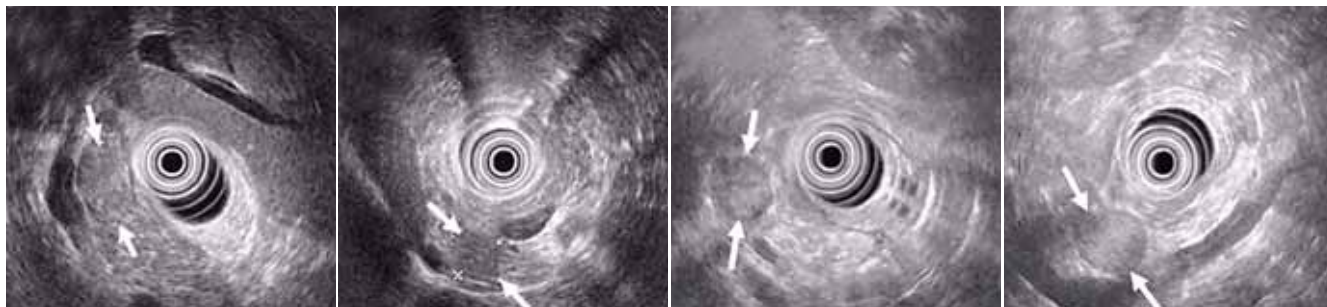


Рис. 1а

Рис. 1б

Рис. 2а

Рис. 2б

**Рис. 1а** - трансбульбарное сканирование: опухоль [стрелки] головки на уровне перехода верхнебрыжеечной вены в портальную (конфлюэнс); **рис. 1б** - та же инсулинома [стрелки] при трансгастральном сканировании: правее конфлюэнса (т.е. опухоль локализуется в головке ближе к перешейку); **рис. 2а** - трансбульбарное сканирование: опухоль [стрелки] головки на уровне конфлюэнса; **рис. 2б** - та же инсулинома [стрелки] при сканировании из нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки (т.е. опухоль локализуется в головке ближе к крючку)

зовалась справа от конфлюэнса (головка и крючковидный отросток). Размер – преимущественно в диапазоне от 1 до 2 см.

В анализируемой группе пациентов, у которых мы выявили инсулиному, были те, кто ранее перенес от одного до трех оперативных вмешательств в других клиниках нашей страны (таблица № 2). Гистологический результат по материалам произведенных тогда резекции, эксцизии или биопсии железы – отрицательный, что подтверждает необходимость дооперационной диагностики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При использовании общепринятой в мире методологии эндосонографии поджелудочной железы [14,20,25] на

– осмотр границы тела и хвоста в два этапа: при введении аппарата на пустом желудке и в конце исследования при заполненном желудке.

Это позволило в дальнейшем избежать топографических ошибок.

При эндосонографии выявлено 38 инсулином из 40 (у одного пациента инсулинома не выявлена; у второго пациента две вплотную расположенные опухоли расценены как одна). Кроме того, в начале становления методики была допущена топическая ошибка 2 инсулином. Таким образом, правильно топоцентрировано 36 инсулином из 40. Из нефункционирующих опухолей проспективно не об-

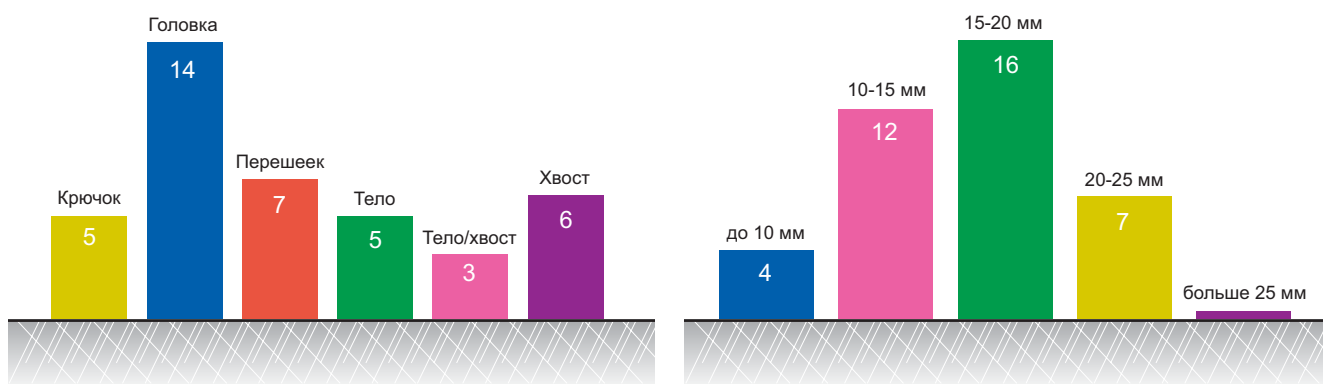


Таблица № 1  
Гормональный тип опухолей

	Органический гиперинсулинизм	МЭН	Всего
Общее количество пациентов	29	8	37
Общее количество инсулином	29	11	40
Другие опухоли	1 зл. нефункционир.; 1 нефункционир.	3 нефункционир.; 1 глюкоанома; 1 нефункционир.	7

наружена ни одна. Чувствительность метода составила 90%.

Ретроспективно, по видеоматериалам, на каждую инсулиному был составлен индивидуальный ультразвуковой портрет по совокупности ее сонографических характеристик: форма (округлая, овальная, дольчатая, неправильная), эхогенность (гипоэхогенная, изоэхогенная, гиперэхогенная), эхоструктура (гомогенная, гетероэхогенная), контур (ровный, неровный), наличие хало; учитывался также «фон», т.е. окружающая паренхима поджелудочной железы (не изменена, гиперэхогенная, гипоэхогенная, гетероэхогенная, очаговые изменения).

Мы выделили основные характерные черты каждой инсулиномы и классифицировали их по эхотипам.

I эхотип: гипоэхогенные образования с четкими контурами (рис 3), с подтипами в зависимости от формы и наличия хало.

II эхотип: изоэхогенные образования с четкими контурами (рис 4), с подтипами в зависимости от формы и наличия хало.

III эхотип: гетероэхогенные образования с четкими контурами (рис 5), различной формы, с хало или без него.

IV эхотип: очаги, как гипоэхогенные, так и изоэхогенные. Основными критериями было отличие эхоструктуры от окружающей паренхимы, а также нечеткость или незамкнутость эхо-контуров в объеме (т.е. не во всех сканах контур был замкнут) (рис. 6а,6б).

Среди выявленных эндосонографически инсулином преобладали I и II эхотипы (диаграмма № 3). В их числе были инсулиномы, не выявленные ранее у пациентов с предыдущими оперативными вмешательствами. В этой группе преобладали инсулиномы II эхотипа (диаграмма № 4). При ретроспективном анализе видеоматериалов нам удалось обнаружить 6 из 9-ти проспективно не выявленных опухолей – все они соответствовали IV эхотипу.

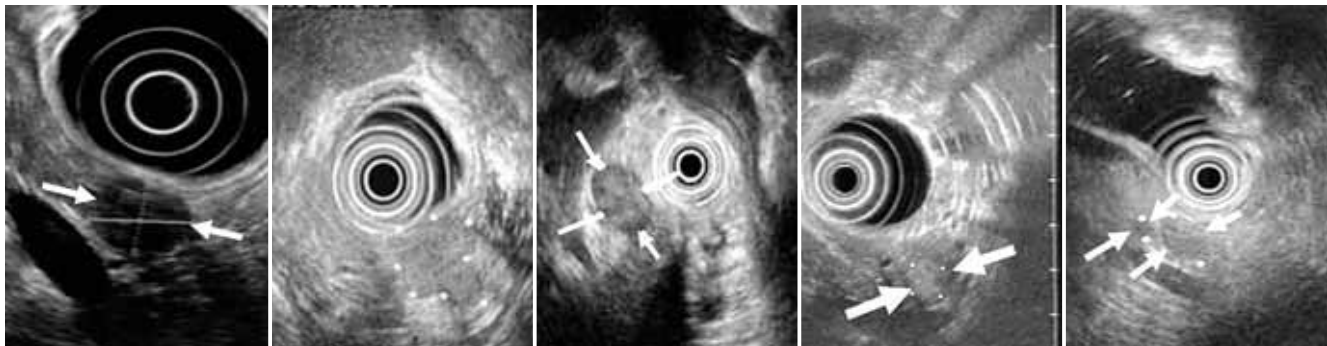


Рис. 3

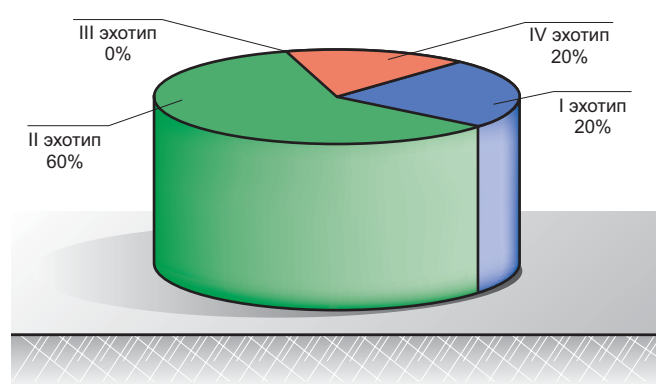
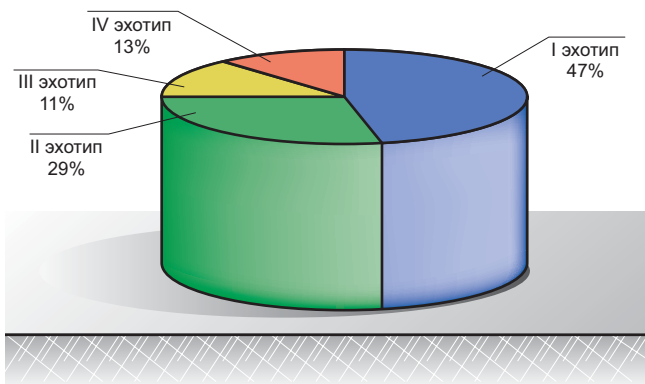
Рис. 4

Рис. 5

Рис. 6а

Рис. 6б

**Рис. 3** - I эхотип, опухоль указана стрелками; **рис. 4** - II эхотип, опухоль указана по периметру белыми метками; **рис. 5** - III эхотип, опухоль указана стрелками; **рис. 6а** - IV эхотип, опухоль в одном скане определяется как очаг [стрелки и метки], а в другом определяется только по отклонению Вирсунга; **рис. 6б** - IV эхотип, очаги [стрелки и метки], которые при проспективном исследовании не были диагностированы как опухоль





Перенесенные ранее оперативные вмешательства на поджелудочной железе с подозрением на инсулиному

Пациент (пол, возраст)	Количество операций	Дата (год)	Тип операции
Б. жен. 35лет	1	1999	Дистальная резекция железы
З. муж. 23год	1	2002	Резекция хвоста железы
К. муж. 51год	1	1999	Ревизия железы, биопсия
П. жен. 47лет	2	1995 2002	Эксцизия участков железы
П. муж. 39лет	3	2001 2004 2005	Атипичные резекции поджелудочной железы

Причину разнообразия ультразвуковых типов инсулином логично искать в разнообразии морфологии, ведь в широком смысле любая ультразвуковая картина представляет собой прижизненную виртуальную реконструкцию морфологии исследуемых органов и тканей.

Основные гистологические типы инсулиномы представлены на рисунке 7.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсулиномы, с одной стороны, требуют превосходного знания стереотопографии, а с другой – сами способствуют совершенствованию методики ЭндоУЗИ: инсулиномы являются как бы «маленькими флажками» зон поджелудочной железы, что позволяет точно ло-



Рис. 7. Основные типы гистологического строения инсулином

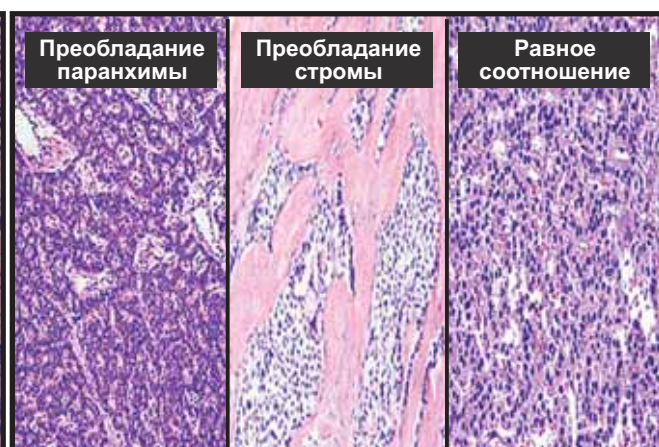


Рис. 8. Соотношение паренхимы и стромы в разных инсулиномах

В поисках морфо-ультразвукового соответствия мы провели сравнительный анализ полученных эхотипов с типами гистологического строения опухолей, но ни в одной из групп соответствия не было обнаружено.

Анализируя экзогенность, необходимо учитывать, что это качественный, относительный признак. Экзогенность опухоли всегда сравнивается с окружающей тканью.

Мы сравнили морфологические характеристики экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы в норме и обратили внимание на разницу в содержании соединительной ткани в экзокринной части железы, где она обеспечивает опорную функцию, и в эндокринной части поджелудочной железы, где соединительной ткани совсем немного – в противном случае это создавало бы затруднения при выделении секрета из клеток в капилляры. При анализе морфологии инсулиномы был введен новый качественный признак: соотношение стромы и паренхимы в инсулиноме (рис. 8).

В настоящее время мы исследуем корреляцию экзогенности инсулиномы и соотношения стромы и паренхимы в ней. Необходимо подчеркнуть, что гистологический и ультразвуковой методы в настоящее время являются качественными и требуют разработки количественного анализа.

цировать «маркированные» инсулиномами участки железы из различных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ эндосонографии большого количества инсулином разных отделов железы позволил нам определить места наиболее вероятных топографических ошибок и разработать дополнительные методики их осмотра.

По результатам ретроспективного анализа видеоматериалов эндосонографии инсулином выделены и сгруппированы основные ультразвуковые черты данного вида нейроэндокринной опухоли. По аналогии с эхотипами метастазов печени (Митьков В.В., Брюховецкий Ю.А., 2000) впервые классифицированы эхотипы инсулином.

Впервые была проанализирована эндосонографическая картина инсулином у ранее оперированных пациентов, т.е. не выявленных ни предоперационно, ни во время операции.

Было также проведено ретроспективное исследование видеоматериалов эндосонографии не выявленных проспективно нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Впервые выдвинута идея морфо-ультразвукового соответствия как основная причина разнообразия эхотипов инсулином.

Полученные результаты должны повлиять на уровень эндосонографической диагностики инсулином, а также на ее лечение. Учитывая разнообразие гистологического строения и локализации инсулином, логично предположить возможность различных подходов к лечению. Современная медицина становится все более и более техногенной. Значительное количество вмешательств производится под контролем ультразвука, в том числе и эндоскопического. В настоящее время возможны тонкоигльная биопсия образований и инъекирование под контролем Эндо УЗИ, что позволяет получить цитологический материал и производить предоперационную маркировку инсулином [19]. Кроме того, в мировой практике известен случай эндосонографической аблации инсулиномы (С.Jurgensen, F.Neser, U.Stolzel 2002 г.).

С нашей точки зрения на выбор метода лечения будет влиять не только локализация и гистологическое строение опухоли, но и характер ее краев. Можно предположить, что гистология края опухоли определяет разнообразие ультразвуковой картины контуров и формы инсулином. На настоящий момент мы не располагаем гистологическим материалом краев всех оперированных опухолей. Это потребует большого ретроспективного морфологического исследования.

## ВЫВОДЫ

– Использование дополнительных методик сканирования поджелудочной железы позволит избежать топографических ошибок в диагностике инсулином.

– Знание всех эхотипов инсулиномы поджелудочной железы позволит повысить чувствительность метода.

– Выявление морфосонографического соответствия может определить направление дальнейшего развития ЭндоУЗИ в хирургии инсулином.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гитель Е.П., Фадеев В.В. «Диагностика и лечение гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей» // Проблемы эндокринологии. – 1996. – Том. 42, № 6. – С. 34 – 40.
2. Botella Carretero J.I., Valero Gonzalez M.A., Lahera Vargas M. et al. Diagnostic localization of insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia monitoring // *Med. Clin.* 2002. V. 118. №6. P. 201-204.
3. Jensen R.T., Norton J.A. Pancreatic endocrine tumors // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 7th ed. / Ed. by Feldman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. P. 988-1016.
4. Lloyd Axelrod. Insulinoma: Cost-effective Care in Patients with a Rare Disease // *Annals of Internal Medicine* 1995. V 123 № 4. P 311-312.
5. Gordon G Wang, James C Yao, Samidha Worah et al. Comparison of genetic alterations in neuroendocrine tumors: frequent loss of chromosome 18 in ileal carcinoid tumors // *Modern Pathology* (2005) 18, 1079-1087.
6. Doppman J.L., Chang R., Fraker D.L. et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial stimulation with calcium // *Ann. Intern. Med.* 1995. V. 123. № 4. P. 269-273.

7. Doppman J.L., Shawker T.H., Miller D.L. Localization of islet cell tumors // *Gastrointest. Clin. North. Am.*-1989. – Vol.18 – P. 793 – 804.
8. Н. Лавин Эндокринология Пер. с английского Москва, «Практика», 1999.
9. M T Barakat, K Meeran, S R Bloom Neuroendocrine tumours // *Endocrine-Related Cancer.* 2004 № 11 P. 1-18.
10. JK Ramage, AH Davies, J Ardiil. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours // *Gut* 2005;54P.1-16.
11. ML Brandi, RF. Gagel, A Angeli Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 86, No. 12 P 5658-5671.
12. Гуревич Л.Е. Казанцева И.А. Современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Материалы 13 Российского симпозиума хирургической эндокринологии.* Том 2, стр 186-193.
13. J.S. Hiramoto, V.A. Feldstein, J.M. LaBerge, J.A. Norton «Intraoperative Ultrasound and Preoperative Localization Detects All Occult Insulinomas» // *Arch Surg.* 2001;136:1020-1026.
14. Gouya H., Vignaux O., Augui J. et al. «CT, endoscopic sonography and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas» // *AJR.* -2003.– V.181.– P.987-992.
15. Kasono, K. Hyodo, T. Suminaga, Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography Improves the Preoperative Localization of Insulinomas // *ENDOCRINE JOURNAL -TOKYO-2002, VOL 49; PART 4, pages 517-522.*
16. G. Klppel, A. Perren, P U. Heitz. From Carcinoids to a Biologically and Prognostically Relevant Classification of the Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and the Pancreas // *Acta Clinica Croatica* 2002. Vol. 41 No. 4.
17. Gines A., Vazquez-Sequeiros E., Soria M.T. et al. «Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors» // *Gastrointest. Endosc.*-2002. - V.56.– P.291-296.
18. Ardengh J.C., De Paulo G.A., Ferrari A.P. «EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery» // *Gastrointest. Endosc.* – 2004.– V.60. – P.378-384.
19. Gress FG, Barawi M, Kim D, Grendell JH. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing. // *Gastrointest Endosc.* 2002 Apr;55(4):594-7.
20. Wamsteker Erik-Jan ; Gauger Paul G. ; Thompson Norman W. ; Scheiman James M. EUS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia // *Gastrointest. Endosc.* – 2003.– V.58 №4. – P.531-535.
21. Anderson, M.A.; Carpenter, S.; Thompson, N.W. et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. // *The American Journal of Gastroenterology*, Volume 95, Number 9, 1 September 2000 , pp. 2271-2277(7).
22. J.C. Chung, S.H. Choi, S.H. Jo, et al. Localization and surgical treatment of the pancreatic insulinomas // *ANZ Journal of Surgery* (2006) 76 (12), 1051-1055.
23. M.L. Richards, P.G. Gauger, N.W. Tompson et al. Pitfalls in surgical treatment of insulinoma // *Surgery* 2002; 132: 1040-9.
24. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors // *Gastrointest. Endosc.* 1999. V. 49. № 1. P. 19-25.
25. Inui K, Kida M, Fujita N, Maguchi H, Yasuda K, Yamao K. Standard imaging techniques in the pancreatobiliary region using radial scanning endoscopic ultrasonography. // *Digestive Endoscopy* 2004; 16.p.118-33.