

Современные методы топической диагностики инсулином

Акад. РАН и РАМН И.И. ДЕДОВ, А.А. КРИВКО*, д.м.н. О.В. РЕМИЗОВ, к.м.н. Т.В. СОЛДАТОВА, Ю.Г. ЛЕЙТЕС, проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ, проф. Е.А. ТРОШИНА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

The modern methods for topical diagnostics of insulinomas

I.I. DEDOV, A.A. KRIVKO, O.V. REMIZOV, T.V. SOLDATOVA, YU.G. LEITES, N.S. KUZNETSOV, E.A. TROSHINA

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

Проведен сравнительный анализ данных о чувствительности и специфичности различных методов топической диагностики инсулином; наибольшей чувствительностью и специфичностью из неинвазивных методов исследования обладает МСКТ, а из инвазивных — интраоперационное УЗИ. Предложен оптимальный алгоритм диагностического поиска опухоли.

Ключевые слова: инсулинома, чувствительность и специфичность методов топической диагностики инсулином, топическая диагностика инсулином.

The results of comparative analysis of the data on sensitivity and specificity of different methods for topical diagnostics of insulinomas are presented. It is concluded that MSCT and intraoperative ultrasound study are the most sensitive and specific methods for this purpose among the non-invasive and invasive techniques, respectively. An optimal algorithm for diagnostics of the tumours is proposed.

Key words: insulinoma, sensitivity and specificity of the methods for topical diagnostics of insulinomas, topical diagnostics of insulinomas.

Инсулинома — нейроэндокринная опухоль, клинические проявления которой обусловлены неконтролируемой гиперпродукцией инсулина, — встречается с частотой от 1 до 3 случаев на 1 млн населения в год [1, 2].

Основным методом лечения инсулиномы является хирургический; поэтому топическая диагностика опухоли имеет принципиальное значение. Топическая диагностика делится на два этапа — дооперационный и интраоперационный [3]. Основными методами дооперационного этапа являются трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭНДОУЗИ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) поджелудочной железы (ПЖ) [2]. При проведении хирургической операции является обязательным интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) в сочетании с пальпацией ПЖ [2].

Цель настоящей работы — оценка чувствительности и специфичности этих методов топической диагностики инсулиномы.

Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены пациенты с инсулиномами, оперированные в от-

деле хирургии ФГБУ ЭНЦ Минздрава России в период с 2009 по 2012 г. (табл. 1).

Диагноз «инсулинома» устанавливали в соответствии с международными клиническими рекомендациями [1]. «Золотым стандартом» при оценке чувствительности и специфичности каждого из исследуемых методов считали гистологическое исследование макропрепарата, полученного при операции. Под чувствительностью понимали долю истинных положительных случаев, которые были правильно идентифицированы методом. Под специфичностью — долю истинных отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы методом.

Трансабдоминальное УЗИ проводилось на приборе Voluson Expert E8 («General Electric», Япония) с использованием конвексного широкополосного датчика с частотой 3,75 МГц. Для ЭНДОУЗИ использовали эндоскопическую ультразвуковую систему EUS EXERA («Olympus», Япония), включающую гастроинтестинальный ультразвуковой видеоскоп GF-UM160 на частотах 6/9/10/20 МГц. МСКТ осуществляли на приборе Aquilion One-320 («Toshiba», Япония), а ИОУЗИ — на ультразвуковом интраоперационном оборудовании («General Electric Vivide», Япония) мультчастотным интраоперационным датчиком с частотой 4—10 МГц.

Таблица 1. Характеристика выборки больных (n=32)

Показатель	Значение
Пол	25% — мужчины, 75% — женщины
Возраст, годы	46 (38; 54)
ИМТ, кг/м ²	30,0 (27,0; 36,9)
Анамнез заболевания, годы	3 (2; 5)

Таблица 2. Чувствительность и специфичность различных методов топической диагностики инсулином

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИОУЗИ (n=32)	94	91
УЗИ (n=30)	80	87
ЭНДОУЗИ (n=21)	52	86
МСКТ (n=32)	94	78

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica («StatSoft Inc.», США, версия 6.0). Сравнение независимых групп по количественным признакам проводили с использованием U-критерия Манна—Уитни, а зависимых групп — с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось с использованием двухстороннего точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде медиан, интерквартильных отрезков, а также процентов.

Результаты и обсуждение

Чувствительность и специфичность разных методов топической диагностики инсулином представлена в **табл. 2**.

Чувствительность разных методов топической диагностики в настоящей работе оказалась сопоставимой с данными зарубежных исследователей. Так, согласно большинству публикаций, чувствительность МСКТ составляет от 70 до 95% [4—8], закономерно возрастающая по мере улучшения разрешающей способности мультиспиральных томографов. Так, в исследовании 2002 г. чувствительность МСКТ составляла 71,4%, тогда как в исследовании 2012 г. — 95,7% [6, 7].

Чувствительность ИОУЗИ, по данным большинства авторов [6, 8—11], достигает почти 100% и

в наибольшей степени приближается к чувствительности «золотого стандарта». К сожалению, в литературе мало данных о специфичности ИОУЗИ и МСКТ, но в одной из зарубежных работ [12] специфичность ИОУЗИ составила 96,8%, что сопоставимо с полученными нами результатами.

Чувствительность каждого из методов топической диагностики зависела от размера опухоли и была наиболее высокой при образованиях величиной более 2 см (**табл. 3**).

Во всех случаях наиболее высокая чувствительность отмечалась для ИОУЗИ и МСКТ, но в 2 наблюдениях оба эти метода не выявили инсулином, диаметр которых составил 1,0 и 1,1 см, при этом были удалены лимфоузлы диаметром 1,5 и 2,0 см, которые были расценены как инсулиномы. Возраст больных составил 48—60 лет, индекс массы тела (ИМТ) 38,9 и 26,6 кг/м², анамнез заболевания — по 5 лет. Как удаленные лимфоузлы, так и инсулиномы имели сходную локализацию (в головке ПЖ у одной пациентки, и на границе тела и хвоста ПЖ — у другой). Лимфоузлы располагались поверхностно, а инсулиномы в толще ткани ПЖ. Еще у одной пациентки (возраст — 55 лет, ИМТ — 28,9 кг/м², анамнез заболевания — 7 лет) помимо выявленной инсулиномы при ИОУЗИ и МСКТ обнаружили образование в толще хвоста ПЖ, которое не являлось опухолью.

Специфичность МСКТ в нашем исследовании оказалась ниже ИОУЗИ. Кроме представленного выше случая ошибочной диагностики, еще у 4 пациентов (возраст 36 лет (24 года; 55 лет), ИМТ 30,6 кг/м² (27,0; 35,5), анамнез 2 года (2,0; 3,0 года) при МСКТ выявлялись образования в толще ПЖ различной локализации диаметром до 1,0 см. Этими образованиями были кисты, кальцинаты и добавочная доля ПЖ. В отличие от них на нативных МСКТ-изображениях инсулиномы являлись изоденсными образованиями, 80% из которых были гиперваскуляризованы, и их плотность увеличивалась в артериальной фазе при контрастировании. Инсулиномы диаметром до 1 см отличались по динамике их контрастного усиления. Некоторые из них продолжали визуализироваться в венозной и паренхиматозной фазе, но большинство становились изоденсными. Инсулиному на снимках следует дифференцировать от метастатического поражения ПЖ по четкости контуров образования, отсутствию при-

Таблица 3. Чувствительность и специфичность различных методов топической диагностики инсулином в зависимости от размера опухоли

Размер инсулином	ИОУЗИ		МСКТ		УЗИ		ЭНДОУЗИ	
	чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
< 2 см	93	89	93	78	81	85	53	89
≥ 2 см	100	100	100	80	75	100	75	75

знаков инфильтративного роста, типу (фазе) контрастирования опухоли. Артериальная фаза контрастирования помогает выявить метастазы в печени, а наличие признаков локальной инвазии и метастазов позволяет заподозрить злокачественные опухоли. Инсулиному следует отличать от ангиом, которые всегда имеют более интенсивное и однородное накопление контрастного препарата, сопоставимое с контрастированием артерий. Нефункционирующие опухоли на момент обнаружения обычно имеют более крупные размеры, чем инсулиномы; на снимках визуализируется резко деформированный контур ПЖ, расширенные протоки и атрофия ткани ПЖ [13].

По данным как нашего, так и зарубежных исследований [8, 10], чувствительность трансабдоминального УЗИ ниже, чем МСКТ и ИОУЗИ, и составляет от 52 до 82%. Специфичность трансабдоминального УЗИ сопоставима с ИОУЗИ, но выше чем у МСКТ. Более высокая специфичность метода по сравнению с МСКТ была обусловлена тем, что трансабдоминальное УЗИ не выявляло мелких образований в толще ПЖ (<1,0 см), которые не являлись инсулиномами. Трансабдоминальное УЗИ не выявляло и небольшие инсулиномы (инсулиномы выявлялись при диаметре 1,6 см (1,3; 2,0 см) и не выявлялись при диаметре 1,0 см (0,9; 1,5 см); $p=0,018$). Статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином методом трансабдоминального УЗИ в зависимости от локализации опухоли в ПЖ отмечено не было (табл. 4).

Не было выявлено статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином по данным трансабдоминального УЗИ и в зависимости от ИМТ ($p=0,27$); однако имелась тенденция к увеличению массы тела у пациентов с невизуализируемыми инсулиномами.

Чувствительность ЭНДОУЗИ в нашем исследовании составила 52% при сходной специфичности с другими методами, что обусловлено отсутствием визуализации мелких образований в толще ткани ПЖ (<1,0 см), которые не являлись инсулиномами. В зарубежных исследованиях [4, 9, 14, 15] чувствительность данного метода выше и составляет от 80 до 90%, что, вероятно, связано с опытом исследователей. Статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином в зависимости от локализации опухоли при оценке методом ЭНДОУЗИ выявлено не было (табл. 5).

Статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином по данным ЭНДОУЗИ в зависимости от ИМТ пациентов выявлено не было ($p=0,06$), хотя имелась тенденция к увеличению массы тела у лиц с невизуализируемыми инсулиномами.

Таким образом, определяющим фактором успеха топической диагностики являлся размер инсули-

Таблица 4. Чувствительность трансабдоминального УЗИ в зависимости от локализации инсулиномы в поджелудочной железе

Локализация опухоли в ПЖ	Чувствительность УЗИ, %
Головка	80
Тело	75
Хвост	82
Поверхность	100
Толща ткани	76

Таблица 5. Чувствительность ЭНДОУЗИ в зависимости от локализации инсулиномы в поджелудочной железе

Локализация опухоли в ПЖ	Чувствительность ЭНДОУЗИ, %
Головка	60
Тело	43
Хвост	56
Поверхность	53
Толща ткани	50

номы, который наиболее точно оценивался с помощью ИОУЗИ (табл. 6).

Следует отметить, что приведенные данные были получены при обследовании больных с единичными инсулиномами. Результаты обследования 2 пациентов с множественными инсулиномами представлены в виде описания случаев.

Клинический случай 1.

Пациентка К., 22 года, находилась на обследовании и лечении в ФГБУ ЭНЦ в 2010 г. с клиническим диагнозом — органический гиперинсулинизм. Объемные образования головки и крючковидного отростка поджелудочной железы. При поступлении предъявляла жалобы на вялость и сонливость. Считает себя больной с 2007 г. ИМТ — 23,7 кг/м². Диагноз «гипогликемический синдром на фоне эндогенного гиперинсулинизма» установлен по результатам проведенной пробы с 72-часовым голоданием. С целью топической диагностики проведены: трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости; в головке ПЖ на границе с крючковидным отростком выявлено изоэхогенное образование диаметром 1,5 см; в головке, ближе к передней поверхности обнаружена изоэхогенная зона 0,9 см (образование?). ЭНДОУЗИ: в крючковидном отростке по нижнему краю железы определяется гомогенное образование 1,5×1,4 см с гиперэхогенным контуром. В головке железы определяется образование размерами 1 см. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: ПЖ типично расположена, обычных размеров с наличием в ее головке, в области крючковидного отростка двух округлой формы образований с четкими контурами, размером 1,5×1,9 и 1,0×1,0 см.

Таким образом, всеми 3 методами у пациентки подтверждено наличие множественных образова-

Таблица 6. Размеры инсулином по данным разных методов исследования

Показатель	Макропрепарат (n=32)	ИОУЗИ (n=32)	УЗИ (n=30)	ЭНДОУЗИ (n=21)	МСКТ (n=32)
Размер, см	2,0 (1,5; 2,0)	1,9 (1,5; 2,0)	1,5 (1,3; 2,0)	1,5 (1,1; 1,7)	1,6 (1,4; 2,0)
<i>p</i>	«золотой стандарт»	0,68	0,32	0,025	0,51

ний ПЖ на фоне гипогликемического синдрома. При ИОУЗИ в области крючковидного отростка ПЖ было выявлено 2 образования диаметром 1,5 см и 1,0 см, а также отмечались множественные образования в теле и хвосте поджелудочной железы от 3 до 5 мм. Проведена энуклеация опухолей. Гистологическое заключение: высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли головки и крючковидного отростка ПЖ. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухолей давали положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки — хромогранулином А, синаптофизин и CD56, а также интенсивную реакцию с инсулином. В лимфатических узлах выявляются множественные микрометастазы, расположенные преимущественно под капсулой. Имеется также выраженная положительная реакция клеток опухоли с маркерами экзокринной дифференцировки — цитокератином 19 и эпителиальным мембранным антигеном, а также с муцином 1-го типа. Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki-67 составляет 18—20%. Заключение: низкодифференцированные эндокринные карциномы с высокой степенью злокачественности (G3). Послеоперационный период протекал без осложнений. Для динамического наблюдения пациентка не обращалась.

Клинический случай 2.

Пациент Т., 50 лет, находился на обследовании и лечении в ФГБУ ЭНЦ в 2011 г. с клиническим диагнозом: органический гиперинсулинизм. Множественные инсулиномы поджелудочной железы. При поступлении предъявлял жалобы на приступы, сопровождающиеся чувством голода, потливостью, слабостью, головокружением. Считает себя больным с 2000 г. ИМТ — 31,7 кг/м². Диагноз гипогликемического синдрома на фоне эндогенного гиперинсулинизма подтвержден пробой с 72-часовым голоданием. С целью топической диагностики проведено МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: ПЖ обычно расположена, в крючковидном отростке визуализируется 3 округлой формы образования, прилежащие друг к другу, с четкими контурами, размером 2,0×2,1, 2,1×2,2 и 2,2×2,3 см. При ИОУЗИ в проекции головки ПЖ выявляются 3 гипозоногенных опухоли 1,0—2,0 см в диаметре с четкими контурами. При обследовании пациента уровни ПТГ и ПРЛ находились в референсных интервалах, что позволило исключить синдром МЭН. Операция: энуклеация опухолей крючковидного отростка ПЖ. Гистологическое заключение: макропрепарат — три опухоли диаметром: 2,0, 1,5 и 1,3 см вишневого цвета в капсуле. Опухолевые комплексы альвеолярного и трабекулярного строения состоят из крупных и мелких клеток, расположенных в фиброзной стро-ме с прилежащим участком паренхимы ПЖ. При

иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли дают положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки — хромогранулином А, синаптофизин и CD56, а также интенсивную реакцию с инсулином. В лимфатических узлах выявляются множественные микрометастазы, расположенные преимущественно под капсулой. Имеется также выраженная положительная реакция клеток опухоли с маркерами экзокринной дифференцировки — цитокератином 19 и эпителиальным мембранным антигеном, а также с муцином 1-го типа. Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki-67 составляет 18—20%. Заключение: низкодифференцированные эндокринные карциномы с высокой степенью злокачественности (G3). Послеоперационный период осложнился реактивным панкреатитом. Для динамического наблюдения пациент не обращался.

Представленные клинические наблюдения свидетельствуют о возможности эффективной топической диагностики множественных инсулином как с помощью всех исследуемых методов, так и только при МСКТ в сочетании с ИОУЗИ — методов, обладающих наиболее высокой чувствительностью.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наиболее высокой чувствительности МСКТ на дооперационном этапе топической диагностики инсулином и ИОУЗИ на интраоперационном этапе. В подавляющем большинстве случаев МСКТ с внутривенным контрастированием дает исчерпывающую информацию о локализации опухоли и в ряде случаев отмечает необходимость применения других методов исследования. Однако в качестве первого диагностического метода рациональнее использовать трансабдоминальное УЗИ, так как оно является наиболее доступным методом, не сопровождается лучевой нагрузкой и обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Ведущую роль на интраоперационном этапе диагностического поиска играет ИОУЗИ, так как МСКТ имеет относительно низкую специфичность. ИОУЗИ в большинстве случаев является наиболее точным методом диагностики инсулином и дает возможность четко определить локализацию, размеры и структуру опухоли, уточнить обширность опухолевого поражения, вовлечение в патологический процесс со-

седних органов, крупных сосудов и лимфатических узлов. Полученная информация может повлиять на ход операции, сократить время ее проведения и тем самым уменьшить риск послеоперационных осложнений. Наиболее низкую чувствительность и специфичность в нашем исследовании продемонстрировал метод ЭНДОУЗИ, что может быть связано с ограниченным опытом исследователя, а также беспокойным поведением пациента. При использовании любого из методов визуализации инсулиномы, определяющим фактором топической диагностики является ее размер.

Помимо вышеописанных методов топической диагностики инсулином также могут быть использованы артериально-стимулированный забор крови (АСЗК) и магнитно-резонансная томография (МРТ) ПЖ. АСЗК выполняется одновременно с проведением селективной ангиографии ПЖ. Размер и локализация опухоли не влияют на диагностические

возможности метода, но он применяется в основном как дополнительный и используется чаще всего при диагностике незидиобластома. МРТ не получила широкого распространения, что связано с низкой чувствительностью и высокой стоимостью этого исследования. Кроме того, применение этого метода ограничивают артефакты, связанные с движением и дыханием пациента.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.И. Дедов, Н.С. Кузнецов, Е.А. Трошина, А.А. Кривко

Сбор и обработка материала — А.А. Кривко, О.В. Ремизов, Т.В. Солдатова, Ю.Г. Лейтес

Статистическая обработка данных — А.А. Кривко

Написание текста — А.А. Кривко

Редактирование — И.И. Дедов, Н.С. Кузнецов, Е.А. Трошина, А.А. Кривко

ЛИТЕРАТУРА

1. de Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. ENETS Guidelines 2007; 6—20.
2. de Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.-Y., Pauwels S., Klöppel G., Falconi M., Kwekkeboom D.J., Öberg K., Eriksson B., Wiedenmann B., Rindi G., O'Toole D., Ferone D. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. Neuroendocrinology 2006; 84: 183—188.
3. Boukhman M.P., Karam J.H., Saver J., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Insulinoma-Experience from 1950 to 1965. Western J Med 1998; 169: 98—104.
4. Gouya H., Vignaux O., Augui J., Dousset B., Palazzo L., Louvel A., Chaussade S., Legmann P. CT, Endoscopic Sonography, and a Combined Protocol for Preoperative Evaluation of Pancreatic Insulinomas. Am J Roentgenol 2003; 181: 987—992.
5. Gritzmann N., Macheiner P., Hollerweger A., Hubner E. CT in the differentiation of pancreatic neoplasms-progress report. Digestive Dis 2004; 22: 1: 6—17.
6. Botella Carretero J.I., Valero Gonzalez M.A., Lahera Vargas M., Arechaga S., de Juan A., Varela Da Costa A., Sancho J. Diagnostic localization of insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia monitoring. Med Clin (Barc) 2002; 118: 6: 201—204.
7. Lin X.Z., Wu Z.Y., Tao R., Guo Y., Li J.Y., Zhang J., Chen K.M. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma-Value in preoperative diagnosis compared with conventional multidetector CT. Eur J Radiol 2012; 81: 10: 2487—2494.
8. Chung C.J., Choi S.H., Jo S.H., Heo J.S., Choi D.W., Kim Y.I. Localization and surgical treatment of the pancreatic insulinomas. ANZ J Surg 2006; 76: 12: 1051—1055.
9. Ambacher T., Kasperk R., Schumpelick V. Rational preoperative diagnosis of insulinoma. Chirurgia 1999; 70: 3: 298—301.
10. Falconi M., Molinari E., Carbognin G., Zamboni G., Bassi C., Pederzoli P. What preoperative assessment is necessary for insulinomas? Calculating the degree of waste: analysis of 29 cases. Chir Ital 2002; 54: 5: 597—604.
11. Machado M.C., da Cunha D.E., Jukemura J., Bacchella T., Penteado S., Abdo E.E., Machado M.A., Herman P., Montagnini A.L., Pinotti H. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. Hepatogastroenterology 2001; 48: 39: 854—858.
12. Chirletti P., Caronna P., Tamburrano G., Mellozzi M., Bonifacino A., Catalano C., Sammartino P., Stipa V. Topographic diagnosis and surgical treatment of insulinoma. Chir Ital 2000; 52: 1: 11—16.
13. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебное пособие. Т. 2. М 2007.
14. Ardengh J.C., Rosenbaum P., Ganc A.J., Goldenberg A., Lobo E.J., Malheiros E.A., Rahal F., Ferrari A.P. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. Gastrointestinal Endoscopy 2000; 51: 5: 552—555.
15. Ardengh J.C., Valiati L.H., Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography. Rev Ass Med Bras 2004; 50: 2: 167—171.