

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Klinichna khirurgiia. 2021 May/June; 88(5-6):94-97.
DOI: 10.26779/2522-1396.2021.5-6.94

Карциноид тонкой кишки – причина желудочно–кишечного кровотечения и острой кишечной непроходимости

А. М. Тищенко, Р. М. Смачило, Е. В. Мушенко, О. В. Иваненко

Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины, г. Харьков

Carcinoid of small intestine – the cause of gastro–intestinal hemorrhage and acute ileus

A. M. Tyshchenko, R. M. Smachylo, E. V. Mushenko, O. V. Ivanenko

Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery, Kharkov

Карциноидные опухоли желудочно–кишечного тракта (ЖКТ) являются редким заболеванием. Они развиваются из клеток APUD–системы, поэтому относятся к классу опухолей, известных под названием «апудомы», и составляют всего 0,16 – 0,34% всех опухолей органов пищеварения [1]. Термин АПУД (аббревиатура английских слов: Amine – амин, Precursor – предшественник, Uptake – поглощение, утилизация, Decarboxylation – декарбоксилирование) впервые был введен Н. G. E. Pearse в 1966 г. для обозначения общих свойств различных нейроэндокринных клеток, продуцирующих биологически активные полипептидные гормоны и медиаторы (серотонин, гастрин, глюкагон, гистамин, кинины и т. д.). Совокупность всех эндокринных клеток неэндокринных органов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма, принято называть диффузной эндокринной системой.

Термин «карциноид» впервые предложил S. Oberndorfer в 1907 г. для обозначения напоминающих карциному доброкачественных опухолей тонкой кишки. Позднее было установлено, что эти опухоли, протекая относительно доброкачественно, способны метастазировать, нередко приводят к тяжелым последствиям в зависимости от локализации патологического процесса: непроходимости кишечника, перитониту, кровотечению, ателектазу легкого. Опухоль располагается в подслизистом слое, слизистая оболочка над ней выглядит неизменной. Изъязвления и кровотечение из опухолевой ткани чрезвычайно редки, в отличие от стенозирования кишечника с картиной кишечной непроходимости.

В хирургической литературе вопрос о том, карциноид – это злокачественная или доброкачественная опухоль, давно решен в пользу злокачественности, так как эти опухоли склонны к стойчивому рецидивированию и частому метастазированию.

Все карциноидные опухоли являются потенциально злокачественными, поскольку у отдельных пациентов на-

блюдаются усиленная пролиферация эндокринных клеток, значительно превосходящая необходимый уровень, и, подобно закономерности онкопроцесса, метастазирование в другие органы, чаще – в печень.

По одной из существующих классификаций различают четыре гистологических разновидностей карциноидных опухолей: тип А – узловая, тип В – трабекулярная, тип С – тубулярная, тип D – малодифференцированная и смешанная, наиболее распространенная форма, ее частота (43,5%) почти равна суммарной частоте всех предыдущих форм.

Первая публикация о карциноиде тонкой кишки относится к 1914 г. и принадлежит А. И. Абрикосову. И. Н. Залевский (1939), ссылаясь на статистику А. И. Абрикосова, пришел к выводу, что карциноиды встречаются реже, чем другие опухоли тонкой кишки. В мировой литературе есть сообщения о более 500 больных с карциноидами тонкой кишки [2].

Карциноид представляет собой небольшую плотную опухоль серовато–желтого цвета. Рост карциноида начинается чаще всего в подслизистом слое, а затем опухоль захватывает все слои стенки кишки. Суживая просвет кишки иногда, как при раке, кольцевидно, карциноид вызывает нарушение ее проходимости. Опухоль может расти эндointестинально и экзоинтестинально; редко встречаются инфильтрирующие формы. Нередко карциноид вызывает вокруг пораженной петли кишки спаечный процесс.

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ) зависит от типа и распространенности неоплазии и ориентирован на классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) НЭО ЖКТ 2010 г. и НЭО ПЖ 2017 г., рекомендации Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) 2017 года для НЭО ПЖ. В настоящее время выделяют две группы НЭО: высокодифференцирован-

ные и низкодифференцированные, последние обозначаются как «нейроэндокринный рак» (НЭР). НЭО ЖКТ разделяют на НЭО G1, НЭО G2 и НЭО G3. В группы G1, G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ, а в группу G3 – низкодифференцированные НЭО ЖКТ [3].

Для НЭО панкреатической локализации в 2017 г. выделена группа G3 (высокодифференцированные НЭО с повышенной пролиферативной активностью). В 2019 г. такая же классификация принята ENETS для НЭО ЖКТ. НЭР ЖКТ и НЭР ПЖ подразделяют на мелкоклеточный и крупноклеточный варианты.

Стадию НЭО определяют в соответствии с TNM–классификацией для органа, в котором она возникла. В настоящее время в нашем регионе используется 8–е издание TNM–классификации. В 7–ю редакцию руководства по определению стадий злокачественных опухолей Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC/Международного противоракового союза (The Union for International Cancer Control – UICC) 2009 г. НЭО включены впервые и для большинства локализаций сформулированы особые, специфичные только для них критерии (НЭО желудка, тонкой кишки, толстой кишки, аппендикса). В настоящее время для НЭО ПЖ в классификации ВОЗ 2017 г. учтены критерии 8–й редакции TNM–классификации AJCC/ UICC (2016). TNM–классификация для НЭР ПЖ соответствует принципам стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ [4].

Клетки в организме человека периодически обновляются путем деления. Если во время деления клетки происходит сбой, новая нейроэндокринная клетка и произведенные ею новые нейроэндокринные клетки теряют наследственную информацию, делятся чаще, чем полагается, и не умирают. Это приводит к тому, что НЭО растут намного медленнее, чем другие виды опухолей. Нейроэндокринные опухолевые клетки часто вырабатывают слишком много гормонов. Высокий уровень гормонов обуславливает впоследствии симптоматику, называемую «злокачественным карциноидным синдромом». Опухолевые клетки имеют на поверхности чаще всего в большом количестве определенные белки – так называемые соматостатиновые рецепторы. Гормон соматостатин можно генерировать искусственным путем. Вещество с соматостатиноподобным действием DOTATATE соединяется с радиоактивным веществом (иттрий–90 или лютеций–177), вводится внутривенно и проникает непосредственно в опухолевые клетки, облучая их изнутри.

Один из наиболее распространенных методов медикаментозного лечения карциноидов – использование октреотида и его длительно действующих аналогов, причем в высоких дозировках [5]. Несмотря на высокую эффективность указанных препаратов, описаны наблюдения рефрактерности к октреотиду ЛАР, что привело к поиску новых препаратов для системного лечения НЭО [6].

Учитывая редкость данной патологии, отсутствие достаточного клинического материала [7], мы сочли целесообразным описать наше длительное наблюдение за боль-

ной, перенесшей дважды оперативные вмешательства.

Больная поступила в Институт общей и неотложной хирургии 17.03.2004 г. с жалобами на слабость, недомогание, периодический дискомфорт в желудке и кишечнике. Больной был поставлен диагноз: острое желудочно–кишечное кровотечение (ОЖКК). Фиброгастроуденоскопия – патологии в желудке и двенадцатиперстной кишке не обнаружено. Колоноскопия – органической патологии не выявлено.

31.03.2004 г. в связи с рецидивом ОЖКК больная в ургентном порядке в 22 часа оперирована. Выполнена лапаротомия. Обнаружен опухолевидный конгломерат в области илеоцекального угла: подвздошная кишка располагалась в слепой по типу инвагинации. Подвздошная кишка извлечена, на расстоянии 10 – 12 см определялось опухолевидное образование диаметром 3 – 4 см. Выполнена резекция подвздошной и слепой кишки в объеме правосторонней гемиколэктомии. Удалена киста правого яичника.

Макроскопия: начальный сегмент толстой кишки 14 см и терминальный сегмент подвздошной кишки 17 см с наличием в средней части полиповидной опухоли 4 × 3,5 см на узком основании, на разрезе сероватого цвета с желтым оттенком, дольчатой, лимфатические узлы не обнаружены.

Микроскопия: строение карциноида подвздошной кишки с инфильтрацией мышечной оболочки.

Заключение гистологического исследования кисты яичника – серозная цистоаденома яичника.

Послеоперационный период осложнился правосторонней пневмонией, которая была излечена консервативными методами.

Клинический анализ крови: эритроциты $4 \times 10^{12}/л$; цветной показатель 0,9; гемоглобин 123 г/л; лейкоциты $3,8 \times 10^9/л$; нейтрофилы палочкоядерные 6%; нейтрофилы сегментоядерные 56%; эозинофилы 4%; лимфоциты 27%.

Клинический анализ мочи: pH 8,0; удельный вес 1,015; белка нет; лейкоциты 5 – 6 в поле зрения; эритроциты 3 – 4 в поле зрения, неизмененные; слизь в умеренном количестве.

Биохимический анализ крови: общий белок 66,5 г/л; общий билирубин 2,4 мкмоль/л; амилаза 6,6 ед./л; аланинаминотрансфераза 1,02 мкмоль/(ч×мл); аспартатаминотрансфераза 0,4 мкмоль/(ч×мл); глюкоза 5,06 ммоль/л; щелочная фосфатаза 15,7 ед./л.

Рентгенография органов грудной полости: синусы свободные, справа купол диафрагмы ограничен в подвижности из–за плеврокостальных и плевродиафрагмальных спаек.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень не увеличена, однородной структуры; в проекции левого яичника однородная тонкостенная киста диаметром 45 мм.

С 2004 г. больная неоднократно находилась на лечении в Германии.

Данные обследования и лечения в университетской клинике г. Фрайбург (Германия): состояние после опера-

ции по поводу карциноида подвздошной кишки с резекцией подвздошной и слепой кишки в 2004 г. (Украина). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с маркером DOTATE: подтверждение наличия опухолевых узлов на основании повышения концентрации контрастного вещества в раннюю артериальную фазу в соответствии с концентрацией DOTATE между печенью и правой половиной диафрагмы размерами 2,6 × 2,7 см, 2,5 см и 0,8 см, а также 3,3 × 1,3 см. Большой метастаз, инфильтрирующий капсулу печени (сегменты VI – VII), граничащий с карманом Моррисона, размером 4,6 × 4,7 см. Очаг в печени по центру в сегменте VI размером 13 мм, а также слева по центру, граничащий с воротной печеночной веной, размером 10 × 14 мм. Опухолевый узел, прилегающий к капсуле печени (сегмент II), размером 12 × 5 мм.

Назначены октреотид и ланреотид, через 3 мес – октреотид трижды в сутки подкожно. После этого проведены три цикла лечения: 1-й цикл 177Lu – DOTATE Therapie mit 176 mci (6.52 uBq); 2-й цикл 177Lu – DOTATE Therapie mit 166,5 mci (6.2 uBq); 3-й цикл 177Lu – DOTATE Therapie mit 166,5 mci (6.2 uBq). В 2012 – 2013 гг. проведен дополнительно 4-й цикл лечения 177Lu – DOTATE.

Компьютерная томография (КТ) в сочетании с ПЭТ YU – 68 DOTATE от 20.11.2014 г. Органы брюшной полости. В сегменте VII печени обнаружены крупные метастазы размером 3 × 2,6 см, без усиления в артериальной фазе перфузии контрастного вещества. Установлены метастазы в капсуле печени в левой латеральной секции. Желчный пузырь наполнен жидкостью без конкрементов. Обнаружены отдельные очаги опухоли/ метастазы лимфатических узлов внебрюшинно на входе таза справа диаметром 10 мм, слева в параколической области диаметром 14 мм.

Заключение: регрессия брюшных метастазов; уменьшились метастазы в правом яичнике; нет новых появившихся метастазов.

Рекомендация онкологического консилиума: продолжить терапию накопления соматостатина или приемом сандостатина ЛАР 30 мг каждые 4 нед, или приемом соматостатина аутожеля 120 мг подкожно каждые 4 нед. Радиологический контроль каждые 4 мес.

В 2018 г. больная поступила в Институт общей и неотложной хирургии повторно с жалобами на схваткообразную боль в животе, тошноту, однократную рвоту, вздутие живота, слабость.

Анамнез болезни: с 2004 г. проходила комбинированное лечение по поводу карциноида подвздошной кишки – резекция подвздошной кишки +четыре курса радионуклидной терапии. По данным КТ – признаки пролонгации болезни. Ежемесячно получает соматулин аутожель. За 12 ч до поступления отметила указанные жалобы, в связи с чем обратилась в Институт общей и неотложной хирургии.

При КТ – признаки тонкокишечной непроходимости (вероятно, спаечного характера), признаки канцероматоза брюшины; состояние после резекции слепой и подвздошной кишки; отмечается расширение просвета тон-

кой кишки до 37 мм с наличием множественных уровней жидкости–газа, определяется локальное сужение просвета кишки в правой половине брюшной полости на уровне гребня подвздошной кости, дистальнее которого просвет кишки не расширен. В прилежащей брюшине визуализируется очаг мягкотканной плотности размерами до 12 × 9 мм. На остальном протяжении в брюшине также видны немногочисленные мягкотканые очаги размерами до 15 × 8 мм, накапливающие контрастное вещество. Для оперативного лечения обратилась в Институт общей и неотложной хирургии.

24.04.2018 г. оперирована ургентно. Выполнена лапаротомия. Тотальный висцеролиз. Трансназальная интубация тонкой кишки. Санация и дренирование брюшной полости.

Клинический анализ крови: эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 130 г/л; лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л; нейтрофилы палочкоядерные 15%; нейтрофилы сегментоядерные 72%; эозинофилы 0%; лимфоциты 9%; моноциты 4%.

Клинический анализ мочи: рН 8,0; лейкоциты 6 – 8 в поле зрения; эритроциты 4 – 5 в поле зрения, неизменные.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 13,3 мкмоль/л; прямой билирубин 7,0 мкмоль/л; амилаза 9,9 ед./л; глюкоза 7,7 ммоль/л.

Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга, онколога по месту жительства.

Выводы

Карциноидные опухоли ЖКТ обладают высокой способностью к метастазированию. При обнаружении метастазирования опухоли необходимы назначение консервативной терапии – препаратов октреотид, ланреотид или их пролонгированных аналогов, а также проведение четырех циклов радионуклидной терапии с лютецием, радиологический контроль. Такое комплексное лечение способно обеспечить длительную выживаемость пациентов.

Финансирование. Проведение исследования и написание статьи профинансированы авторами за свой счет.

Вклад каждого автора. Тищенко А. М. – автор идеи, написание статьи; Смачило Р. М. – анализ современной литературы; Мушенко Е. В. – анализ клинического случая; Иваненко О. В. – оформление статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и собственной финансовой незаинтересованности при подготовке данной статьи.

Согласие на публикацию. Все авторы дали согласие на публикацию этой рукописи.

References

- Murray-Lyon IM, Sandler M, Cheetham HD, Watts JA, Williams R. 5-Hydroxyindole-secreting rectal carcinoid tumour. Gut. 1972 May;13(5):385–6. doi: 10.1136/gut.13.5.385. PMID: 5036094; PMCID: PMC1412220.
- Orel NF, Artamonova EV, Gorbunova VA, Delektorskaya VV, Emelyanova GS, Lyubimova NV, et al. Practical recommendations in medical treatment of neuro-endocrine tumors of gastrointestinal tract, pancreas

- and other localizations. *Zlokachestvennye opuholi*. 2020;10(3s2-1):519–32. Russian. doi: 10.18027/2224–5057–2020–10–3s2–30.
3. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid–syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Feb;25(1):22–35. doi: 10.1097/MED.0000000000000376. PMID: 29120923; PMCID: PMC5747542.
 4. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Nov;17(16):2191–205. doi: 10.1080/14656566.2016.1236916. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27635672; PMCID: PMC5545682.
 5. Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, Neary MP, Cherepanov D. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide–LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 14;21(6):1945–55. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1945. PMID: 25684964; PMCID: PMC4323475.
 6. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, Mohideen P, de Herder WW, Arnold R, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2012 Sep 14;19(5):657–66. doi: 10.1530/ERC–11–0367. PMID: 22807497.
 7. Nakamura T, Igarashi H, Ito T, Jensen RT. Important of case–reports/series, in rare diseases: Using neuroendocrine tumors as an example. *World J Clin Cases*. 2014 Nov 16;2(11):608–13. doi: 10.12998/wjcc.v2.i11.608. PMID: 25405184; PMCID: PMC4233424.

Надійшла 16.04.2021