

Первый опыт применения ультразвукового исследования с технологией мультимодальной визуализации для диагностики инсулиномы поджелудочной железы. Клинический случай

М.Ю.Юкина[✉], Т.В.Солдатова, Е.А.Трошина, Н.С.Кузнецов, Н.В.Латкина, Л.И.Абдулова, Н.Ф.Нуралиева, А.В.Воронцов, В.П.Владимирова, Н.С.Измайлова

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
✉kuronova@yandex.ru

Инсулинома – это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Гиперпродукция инсулина приводит к гипогликемическому синдрому – крайне опасному для жизни состоянию вследствие высокого риска гипогликемической комы и летального исхода. В данной статье представлен клинический случай верификации диагноза «инсулинома». Наряду с лабораторными исследованиями применялись визуализирующие методы диагностики, в том числе S-Fusion. Это первый опыт применения технологии совмещения ультразвуковых и магнитно-резонансных изображений (Fusion) в топической диагностике инсулиномы. S-Fusion позволяет значительно расширить объем получаемой диагностической информации за счет объединения информации двух диагностических модальностей в одном изображении.

Ключевые слова: инсулинома, мультимодальная визуализация, методика Fusion.

Для цитирования: Юкина М.Ю., Солдатова Т.В., Трошина Е.А. и др. Первый опыт применения ультразвукового исследования с технологией мультимодальной визуализации для диагностики инсулиномы поджелудочной железы. Клинический случай. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 33–36. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.33-36

CLINICAL CASE

The first experience of using ultrasound with multimodal imaging technology for the diagnosis of pancreatic insulinoma. Clinical case

M.Yu.Yukina[✉], T.V.Soldatova, E.A.Troshina, N.S.Kuznetsov, N.V.Latkina, L.I.Abdulova, N.F.Nuralieva, A.V.Vorontsov, V.P.Vladimirova, N.S.Izmaylova

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ulianova, d. 11
✉kuronova@yandex.ru

Abstract

Insulinoma is an insulin-producing pancreatic tumor. Hyperproduction of insulin leads to hypoglycemic syndrome - an extremely life-threatening condition in consequence of the high risk of hypoglycemic coma and death. This article presents a clinical case of verification of the diagnosis of insulinoma. Along with laboratory tests were used visualizing diagnostic methods including S-Fusion. This is the first experience of applying the technology which combine ultrasound and magnetic resonance imaging (Fusion) in topical insulinoma diagnosis. S-Fusion allows us to expand the amount of diagnostic information obtained by combining the information of two diagnostic modalities in one image.

Key words: insulinoma, multimodal visualization, Fusion method.

For citation: Yukina M.Yu., Soldatova T.V., Troshina E.A. The first experience of using ultrasound with multimodal imaging technology for the diagnosis of pancreatic insulinoma. Clinical case. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 33–36. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.33-36

Инсулинома – это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Гиперпродукция инсулина (органический гиперинсулинизм) и дискоординация его секреции приводят к гипогликемическому синдрому – крайне опасному для жизни состоянию вследствие высокого риска гипогликемической комы и летального исхода. В 10% случаев диагностируется злокачественная инсулинома.

Визуализация инсулиномы – наиболее сложный этап диагностического поиска после лабораторного подтверждения наличия опухоли. Основными задачами инструментальной диагностики являются точное определение локализации опухоли, особенностей анатомического расположения (в частности, по отношению к Вирсунгову протоку), стадии онкологического процесса, а также состояния остальной ткани поджелудочной железы. Полноценная топическая диагностика позволяет оценить операбельность инсулиномы, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства [1].

Ввиду небольших размеров (как правило, менее 2 см) при помощи существующих в настоящее время неинва-

зивных инструментальных методов исследования – ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) – опухоль выявляется только в 75% случаев. Почти в 50% случаев полученные данные противоречат друг другу, в том числе и вследствие некоторой субъективной оценки специалистов визуализирующей диагностики. Особенно часто возникают вопросы относительно локализации опухоли в анатомических областях поджелудочной железы, граничащих друг с другом (например, головка и тело или тело и хвост поджелудочной железы). При этом при помощи инвазивных методов (например, ангиография с селективной артериальной стимуляцией кальцием с печеночным венозным забором на инсулин), сопряженных с риском различных осложнений, лучевой нагрузкой, большой стоимостью и длительностью исследования, далеко не всегда удается выявить опухоль. Современные методы радионуклидной диагностики: однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ) с аналогом глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), а также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с аналогами

соматостатина – продемонстрировали гораздо большую чувствительность, в том числе для уточнения предоперационной локализации маленьких (от 7 мм) и эктопических инсулином. Однако данные методы в настоящее время на территории Российской Федерации малодоступны.

В ряде стран в последние годы получила широкое распространение технология Fusion («слияние») [2], которая позволяет синхронизировать изображения, полученные при УЗИ в реальном времени, с данными других диагностических модальностей: КТ, МРТ или ПЭТ [3]. Данная методика применяется в ходе абдоминального УЗИ (без и с контрастированием), а также при эндоскопическом УЗИ. Специальная интеллектуальная программа выводит на экран срезы, полученные с помощью КТ, МРТ или ПЭТ, с последующей топографической синхронизацией с изображением УЗИ. Изменение положения ультразвукового датчика автоматически выводит на экран соответствующий томографический срез. При этом изображения могут располагаться в параллельном режиме, а также одно поверх другого.

Преимуществами метода являются уточнение локализации опухоли, возможность получения дополнительной информации при объединении данных разных диагностических модальностей, неинвазивность, отсутствие ионизирующего облучения, небольшая стоимость [2]. Синхронизация изображений занимает не более 1 мин и существенно не увеличивает длительность обследования. Кроме того, специальная функция обеспечивает минимизацию отличий между изображениями, полученными во время вдоха и выдоха пациента.

Опубликованы результаты исследований, изучающих возможности применения метода мультимодальной визуализации в клинической практике [2]. В частности, синхронизация изображений, полученных при МРТ, с данными УЗИ в реальном времени успешно применялась в диагностике рака молочной железы и сторожевого лимфатического узла. Сообщалось о применении данной методики (УЗИ в комбинации с КТ и МРТ) при хирургическом лечении и инвазивных процедурах: интраоперационно с целью поиска внутричерепных опухолей и сосудистой патологии, при внутрисуставных инъекциях у пациентов с сакроилеитом, а также при радиочастотной абляции почечно-клеточного рака, пункционной биопсии печени и предстательной железы [2]. Практически во всех случаях комбинация изображений имела большую чувствительность по сравнению с каждым методом в отдельности [2].

Технология синхронизации изображений также может применяться в диагностике патологии поджелудочной железы. В частности, данная методика позволяет лучше оценить так называемую «слепую» зону (хвост) поджелудочной железы, которая практически в 25% случаев не визуализируется при конвенциональном УЗИ [4, 5]. Кроме того, в зарубежной литературе представлены первые результаты диагностики объемных образований поджелудочной железы с применением метода совмещения изображений, полученных при эндоскопическом УЗИ и КТ [2, 6].

В России методика синхронизации изображений, полученных при помощи разных диагностических модальностей, еще не нашла широкого применения в клинической практике. Использование данного метода в эндокринологии, в частности в диагностике инсулиномы поджелудочной железы, еще не описано. В единственном исследовании, которое мы нашли в литературе по данной проблеме, изучаются возможности применения методики Fusion при диагностике рака предстательной железы на небольшой когорте пациентов [7].

В представленном клиническом случае мы впервые применили технологию мультимодальной визуализации для топической диагностики инсулиномы в ФГБУ ЭНЦ.

Пациентка Н., 38 лет, 28 февраля 2017 г. поступила в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на эпизоды онемения конечностей, «двоения» в глазах, дезориентации, головокружения, иногда потери сознания, преимущественно в вечерние часы на фоне снижения гликемии минимально до 1,2 ммоль/л, купирующиеся приемом сладкой пищи, с частотой приступов от ежедневных до 1 раза в 3 мес; увеличение массы тела.

Из анамнеза известно, что впервые эпизод потери сознания возник в июне 2015 г. (через 2 мес после третьих родов), скорой медицинской помощью зафиксирована гликемия 1,2 ммоль/л. Далее такие состояния повторялись с частотой 1–2 раза в день в течение нескольких недель. В сентябре 2015 г. обследована в стационаре по месту жительства. В анализе крови: гликированный гемоглобин 3,3% (норма 4,4–6,1%), инсулин стимулированный 57 (20–160 мкЕД/мл). Проба с голоданием не проводилась (!), на основании пищевого дневника и гликемического профиля диагностирована гипогликемия алиментарного генеза, рекомендованы уменьшение в рационе простых углеводов, частое дробное питание. На фоне коррекции питания приступы возобновились 3–4 раза в месяц, однако с осени 2016 г. стали беспокоить почти ежедневно. В связи с этим в январе 2017 г. обратилась амбулаторно в ФГБУ ЭНЦ. В ходе обследования: АКТГ 44 пг/мл (0–46 пг/мл), инсулин 14 мкМЕ/мл (6–27 мкМЕ/мл), С-пептид 2,46 нг/мл (0,79–4,19 нг/мл), глюкоза плазмы 5,0 ммоль/л (3,1–6,1 ммоль/л), гликированный гемоглобин 4,7% (4,5–6,1%); по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства – в дистальной части хвоста, по задневерхней поверхности, отмечается зона повышенной васкуляризации размером 6,5×7,3 мм, умеренное увеличение лимфоузлов по ходу брыжейки тонкой кишки. Рекомендовано проведение дополнительного обследования в условиях стационара.

При поступлении в ФГБУ ЭНЦ: масса тела 73 кг, рост 158 см. Индекс массы тела 29–2 кг/м². Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык географический. Стул до 3 раз утром, оформленный. По другим органам и системам без особенностей.

Проводилась 72-часовая проба с голоданием. В начале пробы гликемия по глюкометру 6 ммоль/л. Проба завершилась через 51 ч 40 мин, на фоне глюкозы капиллярной крови 2,6 ммоль/л и плазмы крови 1,5 ммоль/л, когда речь пациентки стала несвязанной, появилась заторможенность, предъявляла жалобы на «двоение» в глазах и общую выраженную слабость. По результатам гормонального обследования по окончании пробы подтвержден органический гиперинсулинизм: инсулин 8,43 мкЕ/мл, С-пептид 1,55 нг/мл, антитела к инсулину не повышены (8,2 Ед/л). Назначено частое питание с чередованием быстроусвояемых и сложных углеводов, эпизодов гипогликемии за период стационарного лечения не повторялось. Необходимо отметить, что гипогликемия у пациентки стала отмечаться уже через 38 ч 40 мин от начала пробы (гликемия по глюкометру до 2,2 ммоль/л), однако не сопровождалась симптомами нейрогликопении.

С целью дополнительной визуализирующей диагностики инсулинпродуцирующей опухоли выполнены МСКТ и МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ поджелудочной железы.

По данным МСКТ в дистальной части паренхимы хвоста в артериальную фазу контрастирования определяется гипervasкулярное образование размером 17×17 мм. Образование умеренно неоднородное, плотностью в артериальную фазу 147 едН. Плотность неизменной паренхимы в артериальную, венозную и отсроченную фазы составляет 107–83–66 едН соответственно. Паранкреатические лимфоузлы не увеличены (рис. 1). По другим органам без клинически значимых особенностей. Необходимо отметить, что МСКТ в январе 2017 г. и в ходе госпитализации

Рис. 1. МСКТ. Опухоль хвоста поджелудочной железы (аксиальный срез, артериальная фаза).

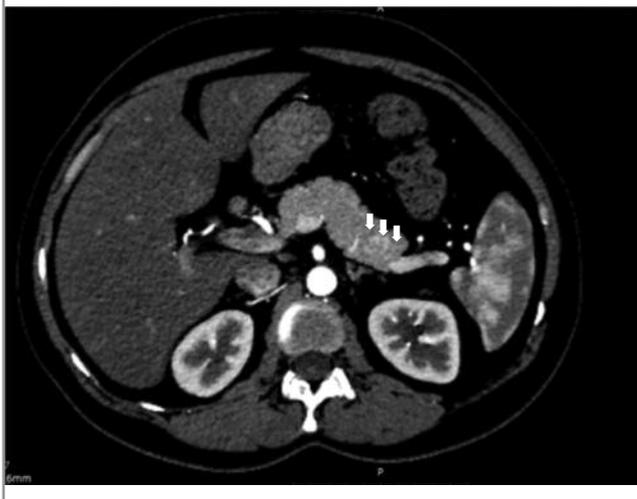


Рис. 2. МРТ. Опухоль хвоста поджелудочной железы (T2-взвешенные изображения, аксиальный срез).

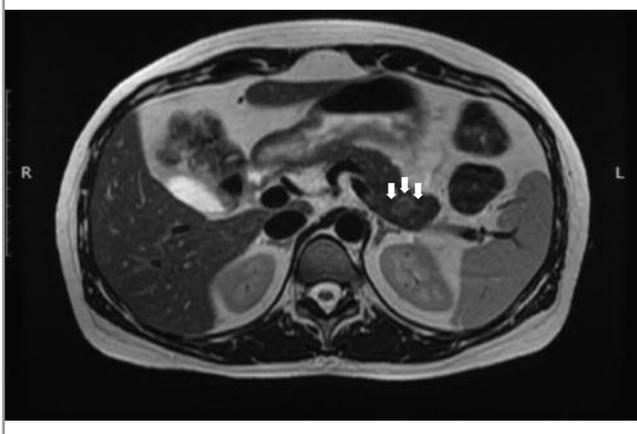


Рис. 3. МРТ. Опухоль хвоста поджелудочной железы (T2-взвешенные изображения с жироподавлением, аксиальный срез).

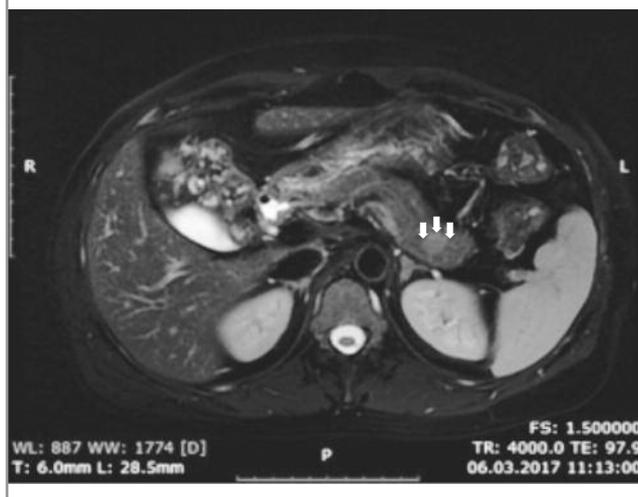


Рис. 4. Абдоминальное УЗИ поджелудочной железы, совмещенное с данными МРТ на электронном носителе с помощью технологии мультимодальной визуализации S-Fusion. Опухоль хвоста поджелудочной железы.



выполнялось разными специалистами, что не давало возможности в целом оценить динамику роста опухоли.

По данным МРТ в хвосте поджелудочной железы выявлено овальное образование размером 14×13 мм, умеренно гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях и диффузионно-взвешенных изображениях, умеренно гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях, с коэффициентом диффузии около $2000 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. По другим органам без клинически значимых особенностей (рис. 2, 3).

При проведении абдоминального УЗИ поджелудочной железы в дистальной части хвоста выявлено гипоэхогенное образование диаметром до 1,2 см. С помощью технологии мультимодальной визуализации S-Fusion подтверждена идентичная локализация опухоли как по данным УЗИ, так и по данным МРТ (рис. 4).

Учитывая наличие новообразования поджелудочной железы, в рамках исключения синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) проведено гормональное обследование, по результатам которого уровень паратгормона – 43,5 пг/мл (15–65), пролактин – 510 Мед/л (90–540), в пределах референсных значений. По данным МРТ головного мозга – изменений структуры гипофиза не выявлено. Согласно результатам обследования наличие МЭН-1 у пациентки крайне маловероятно.

Большая консультирована кардиологом: значимой кардиальной патологии нет, риск оперативного вмешательства умеренный, по модели NSQIP риск кардиальных осложнений – 0,04%.

Таким образом, на основании клинической картины, гормонального и биохимического анализов, а также данных различных визуализирующих методов, диагностированы: «Органический гиперинсулинизм, гипогликемический синдром. Инсулинома хвоста поджелудочной железы». Рекомендовано оперативное лечение, противопоказаний по данным дополнительного обследования не выявлены.

В ФГБУ ЭНЦ 17.04.17 под эндотрахеальным наркозом проведены люмбофренолапаротомия слева, дистальная резекция хвоста поджелудочной железы. Продолжительность оперативного вмешательства 195 мин. Под общим обезболиванием, после соответствующей укладкой большой и обработки операционного поля произведена люботомия слева. При доступе – пневмоторакс. Произведена мобилизация большой кривизны желудка на всем протяжении. При ревизии хвост поджелудочной железы расположен в воротах селезенки, в толще хвоста определяется опухоль плотной консистенции 1,5 см в диаметре. При интраоперационном УЗИ в указанной зоне определяется гипоэхогенное образование 1,5 см в диаметре, с четкими контурами, опухоль интимно прилегает к селезеночной вене. Других патологических образований в поджелудочной железе не выявлено. В этих условиях решено произвести резекцию хвоста поджелудочной железы с опухолью с сохранением селезенки. Произведена мобилизация хвоста под-

желудочной железы. Выполнена дистальная резекция хвоста поджелудочной железы с опухолью с использованием ультразвукового скальпеля. Дренирование брюшной полости тремя дренажами: два – к культи поджелудочной железы, один – в левой плевральной полости. Произведено послойное ушивание раны, выполнен внутрикожный шов.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала поджелудочной железы: макропрепарат – фрагмент серой дольчатой ткани, в капсуле, размером 4,2×3,0×1,5 см. На разрезе ткань серая дольчатая с кровоизлияниями, разделена диффузными белесыми прослойками толщиной до 0,2 см. Узловых образований не определяется. Микроскопическое описание: фрагмент ткани поджелудочной железы, в центре которого расположена инкапсулированная опухоль размером 1,2 см в наибольшем измерении, имеющая альвеолярное строение с хорошо выраженной соединительнотканной стромой. В крае резекции опухолевого роста не обнаружено. Митотическая активность составляет менее 2 митозов в 10 полях зрения с объективом 40/0,65. С целью верификации диагноза, на материале парафинового блока, приготовленного при стандартных условиях фиксации и проводки, проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование опухоли поджелудочной железы с диагностическими антителами: Ki67, синаптофизин, хромогранин А и к соматостатиновым рецепторам 2-го типа. В клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия синаптофизина, хромогранина А, индекс Ki67 – менее 2%; экспрессия SSTR2 – не определяется. Заключение: иммуноморфологические признаки опухоли соответствуют нейроэндокринной опухоли G1, T1aNxMx (AJCC 2010, ENETS). Послеоперационный период протекал без осложнений. Гликемия в течение суток 5–6 ммоль/л. Послеоперационные раны –

закрыты первичным натяжением. Дренаж удален 12.05.17, сняты швы.

Таким образом, новый метод визуализации при помощи технологии Fusion значительно расширяет возможности диагностики инсулиномы поджелудочной железы. В настоящее время получены первые результаты по применению данной методики в клинической практике. Мы предполагаем, что применение технологии мультимодальной визуализации Fusion позволит значительно повысить точность определения локализации инсулиномы, исключить субъективную оценку специалиста визуализирующей диагностики и выбрать оптимальный метод лечения.

Литература/References

1. Taieb D, Legmann P, Prat F et al. Topographic diagnosis: Respective roles of morphological and functional imaging. *Ann Endocrinol* 2013; 74: 185–90.
2. Ewertsen C, Saftoiu A, Gruionu LG et al. Real-Time Image Fusion Involving Diagnostic Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W249–W255.
3. Stoll J. Ultrasound fusion imaging. *Perspect Med* 2012; 1: 80–1.
4. Sumi H, Itoh A, Kawashima H et al. Preliminary study on evaluation of the pancreatic tail observable limit of transabdominal ultrasonography using a position sensor and CT-fusion image. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1324–31.
5. McAuley G, Delaney H, Colville J et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol* 2005; 60: 1039–50.
6. Obstein KL, Este par RSJ, Jayender J et al. Image Registered Gastroscopic Ultrasound (IRGUS) in human subjects: a pilot study to assess feasibility. *Endoscopy* 2011; 43 (5): 394–9.
7. Капустин В.В., Широкард В.И., Громов А.И. и др. Первый опыт применения технологии совмещения ультразвуковых и магнитно-резонансных изображений (Fusion) в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2010; 6 (3): 32–6. / Kapustin V.V., Shirokard V.I., Gromov A.I. i dr. Perviy opyt primeneniia tekhnologii sovmeshcheniia ultrazvukovykh i magnitno-rezonansnykh izobrazhenii (Fusion) v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy. *Onkourologia*. 2010; 6 (3): 32–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ЭНЦ, E-mail: kuronova@yandex.ru

Солдатова Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГБУ ЭНЦ

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ ЭНЦ

Кузнецов Николай Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд-нием ФГБУ ЭНЦ

Латкина Нонна Вадимовна – канд. мед. наук, сотр. ФГБУ ЭНЦ

Абдулова Лилия Исхаковна – интерн ФГБУ ЭНЦ

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – ординатор ФГБУ ЭНЦ

Воронцов Александр Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием МРТ и отд-нием компьютерной томографии ФГБУ ЭНЦ

Владимирова Виктория Павловна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог ФГБУ ЭНЦ

Измайлова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, врач-патоморфолог ФГБУ ЭНЦ