

**А.Н. Башков¹, Ж.В. Шейх², Е.А. Ионова¹, С.А. Мирзоянц¹,
Н.С. Дребушевский¹, О.О. Григорьева¹, А.П. Дунаев¹**

**УНИКАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ ГИГАНТСКОГО СОЛИТАРНОГО
ЭКЗОФИТНОГО МЕТАСТАЗА ПЕЧЕНИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННОМ
РАКЕ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ**

**A.N. Bashkov¹, Z.V. Sheykh², E.A. Ionova¹, S.A. Mirzoyants,
N.S. Drebusevskiy¹, O.O. Grigor'eva¹, A.P. Dunaev¹**

**Unique Case of Giant Exophytic Solitary Liver Metastasis of Neuroendocrine
Cancer of Small and Large Intestine**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Представить случай гигантского солитарного метастаза печени с экзофитным характером роста у пациента с нейроэндокринным раком тонкой и толстой кишки, продемонстрировать координированную работу служб лучевой диагностики.

Материал и методы: При обследовании пациента выполняли компьютерную томографию на мультисрезовом компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 с болюсным внутривенным введением 100 мл контрастного препарата Ультравист-370, а также сцинтиграфию всего тела на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Philips Precedence с внутривенным введением 218,0 МБк ¹¹¹In-октреотида.

Результаты: При КТ было выявлено образование в илеоцекальной области, которое имело признаки, характерные для карциноида, а также крупное экзофитное образование левой доли печени, наблюдаемое у пациента по данным анамнеза с 2011 г. Образование в печени было солитарным, экзофитным и было заметно больше, чем образование в илеоцекальной области, имело неоднородную структуру и накапливало контрастный препарат всем объемом максимально к венозной фазе. Был предположен дифференциальный диагноз между первичной опухолью печени и метастазом, а также рекомендовалось выполнить однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с ¹¹¹In-октреотидом в связи с подозрением на нейроэндокринный рак тонкой кишки. По результатам исследования был подтвержден нейроэндокринный характер образований в илеоцекальной области и печени, кроме того прослеживалось накопление специфического радиофармпрепарата и в сигмовидной кишке, где при колоноскопии были выявлены полипы. После оперативного вмешательства по данным морфологического исследования был подтвержден нейроэндокринный рак тонкой и толстой кишки с метастазом в печени.

Выводы: 1. Представлен случай гигантского солитарного метастаза печени с экзофитным характером роста у пациента с нейроэндокринным раком тонкой и толстой кишки. 2. Данные компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной томографии позволили правильно поставить диагноз на этапе предоперационного обследования.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, карциноид, мультисрезовая компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, солитарный экзофитный метастаз

Purpose: To present a rare case of a giant solitary metastasis of the liver with exophytic growth pattern in a patient with neuroendocrine cancer of small intestine and colon, to demonstrate coordinated work of radiology department.

Material and methods: Computer tomography with bolus intravenous administration of 100 ml of contrast agent Ultravist-370 on multislice CT Aquilion 64; whole body scintigraphy on SPECT Philips with intravenous administration of 218.0 MBq ¹¹¹In-octreotide.

Results: Computer tomography revealed a mass in the ileocecal region, which had features of carcinoid, and also a large exophytic solid mass in the left lobe of the liver observed since year 2011. The mass in the liver was solitary, with exophytic growth and heterogeneous structure, much more than the mass in the ileocecal region, maximal accumulate of the contrast agent at the venous phase; thus we thought of the differential diagnosis between primary tumor and liver metastasis. It was recommended to perform ¹¹¹In-octreotide SPECT in connection with suspected neuroendocrine cancer. The study has confirmed neuroendocrine nature of masses in the ileocecal region and liver, as well as the accumulation of a specific agent in the sigmoid colon, where was a colonoscopy found polyps. The histopathological study after surgery confirmed neuroendocrine cancer of the small and large intestine with liver metastasis.

Conclusion: 1. A rare case of a giant solitary metastasis of the liver with exophytic growth pattern in a patient with neuroendocrine cancer of small intestine and colon was presented. 2. Data from computer tomography and single photon emission tomography allow to make correct diagnosis at the stage of preoperative examination, despite the atypical signs of the solid mass in the liver.

Key words: neuroendocrine cancer, carcinoid, multidetector spiral computed tomography, single photon emission computed tomography, a solitary exophytic metastasis

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнородную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, находящихся

во всех частях тела и для которых характерно присутствие таких внутриклеточных маркеров эндокринной ткани, как хромогранин А и синаптофизин [1].

Частота встречаемости НЭО составляет 2 человека на 100 тыс., на их долю приходится приблизительно

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: abashkov@yandex.ru.

² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: abashkov@yandex.ru.

² S.P. Botkin City clinical hospital Moscow, Russia.

0,5 % от всех злокачественных опухолей. Средний возраст на момент установления диагноза 61,4 года. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет [2, 3].

В 1902 г. Обендорфер впервые ввел термин «карциноид»; в конце 1970-х гг. Пирс выдвинул концепцию специализированной высокоорганизованной клеточной системы, которую он назвал APUD-системой (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Эти опухоли характеризуются способностью продуцировать пептиды, которые вызывают типичные гормональные синдромы. Большинство НЭО растут медленнее, чем другие эпителиальные злокачественные новообразования, однако и они могут быть агрессивными и резистентными к лечению. В настоящее время ведущими европейскими патологами в соответствии с консенсусом, достигнутым на ENETS в 2010 г., было предложено делить НЭО ЖКТ на 3 группы исходя из потенциала их злокачественности, который зависит от митотической и пролиферативной активности опухолевых клеток [1].

В соответствии с этим в группы G1–G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ с интенсивной экспрессией хромогранина А и синаптофизина. К группе G3 на основании совокупности признаков относят низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы [1, 4].

К НЭО относят совершенно разные группы новообразований. Большинство из них являются карциноидами, которые развиваются из эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), секретирующих серотонин. Функционирующие и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли могут возникать в легких, поджелудочной железе, вилочковой железе, надпочечниках и щитовидной железе. Наиболее частая локализация (~66 %) – ЖКТ, преобладающее место расположения – слепая кишка (17,1 %) и прямая кишка (16,3 %). Около 30 % НЭО встречаются в бронхопульмональной системе. Следует отметить, что термин карциноид употребляется только в отношении нейроэндокринных опухолей ЖКТ [1, 5].

Большинство НЭО тонкой и толстой кишки возникают sporadически, тогда как поражения иной локализации могут быть составной частью наследственного синдрома. Карциноид подвздошной кишки может протекать бессимптомно. В клинической картине могут быть явления тонкокишечной непроходимости, кровотечения, боли, потеря веса, диарея, тошнота и рвота [6]. Большинство колоректальных карциноидов локализуется в прямой и слепой кишке, часто имеет вид полипов. Типичными жалобами пациентов при указанной локализации опухоли являются боли в животе и потеря веса. При этом более чем в 50 % случаев заболевание протекает бессимптомно, и опухоль выявляется случайно при рутинном ректальном пальцевом исследовании или при колоноскопии [7].

На момент постановки диагноза у 19 % пациентов с карциноидом имеются метастазы в регионарные

лимфатические узлы и у 21 % выявляют метастатическое поражение печени, что заметно ухудшает прогноз заболевания. 5-летняя выживаемость у таких пациентов составляет всего 0–20 %. Метастатическое поражение печени при нейроэндокринном раке имеет множественный, часто билобарный характер [8].

Наиболее часто в диагностике карциноидов применяются мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и скинтиграфия или ОФЭКТ/КТ.

Мультисрезовая компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют определить локализацию и распространенность патологического процесса при нейроэндокринном раке. Чувствительность КТ и МРТ составляет от 76 до 100 % [9, 10]. В связи с гиперваскуляризацией для карциноидов характерно интенсивное накопление контрастного препарата в артериальной фазе как при МСКТ, так и при МРТ-исследованиях с болюсным введением контрастного препарата. Однако в зависимости от дифференцировки опухолевые узлы могут иметь неоднородную структуру, обусловленную некрозом и кровоизлияниями [9, 10]. Кроме того, следует отметить, что в связи с выработкой карциноидами тонкой кишки биогенных аминов, перифокально развивается выраженная десмопластическая реакция в виде перифокальных фиброзных тяжей, формирующихся по ходу сосудов с деформацией брыжейки. Аналогичные изменения наблюдаются вокруг пораженных лимфатических узлов [9]. Что касается колоректальных карциноидов, то их трудно отличить от аденокарциномы, поскольку для обоих заболеваний характерно циркулярное утолщение стенки кишки или формирование полипоидных масс [11, 12]. Дифференциальный диагноз карциноида тонкой кишки включает метастаз, первичную аденокарциному, лимфому, гастростримальную стромальную опухоль. Гиперваскулярность, тяжистое уплотнение клетчатки вокруг пораженного сегмента тонкой кишки и лимфатических узлов являются характерными для карциноида. Болезнь Крона и ишемический энтерит могут вызывать воспалительные изменения тонкой кишки, которые способны имитировать карциноид [9].

Хотя большинство метастазов карциноидов в печень гиперваскулярны, приблизительно в 6–20 % случаев они могут быть и гиповаскулярными. МСКТ и МРТ с болюсным внутривенным контрастированием позволяют выявить важный дифференциальный признак в виде накопления контрастного препарата в артериальной фазе [10, 13].

Скинтиграфия с аналогами соматостатина, меченными индием-111, применяется уже довольно давно для оценки распространенности нейроэндокринного рака. В РФ зарегистрирован препарат «Октреотид ¹¹¹In», который связывается с соматостатиновыми рецепторами нейроэндокринных опухолей, что, в свою очередь, позволяет их визуализировать. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томогра-

фией (ОФЭКТ/КТ), объединяет функциональные преимущества сцинтиграфии с возможностью точной анатомической локализации патологических изменений по данным МСКТ. Чувствительность этого метода достигает 73 %, а специфичность 100 %, ложноотрицательные данные могут быть получены при малых размерах опухоли или при низкой экспрессии соматостатиновых рецепторов опухолевой тканью [14–16].

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., 71 года, поступила в хирургическое отделение клиники ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в ноябре 2015 г. в связи с ростом наблюдаемого с 2011 г. неverified образованя в печени. Ранее от оперативного вмешательства больная отказывалась. Жалобы при поступлении были на общую слабость, тошноту после приема пищи, периодические запоры, тяжесть в правом подреберье. В клинике было проведено предоперационное обследование в следующем объеме.

Эзофагогастродуоденоскопия: хронический неактивный гастрит с признаками атрофии.

Колоноскопия: наружный геморрой в стадии ремиссии, полипы сигмовидной кишки (результаты гистологического исследования: тубулярная аденома толстой кишки с дисплазией II степени, тубулярная аденома толстой кишки с дисплазией I–II степени, высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки, развившаяся в тубулярно-ворсинчатой аденоме с дисплазией III степени, вращением очагов карциномы в сосудистую ножку).

МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости: По органам грудной клетки без особенностей.

В илеоцекальной области, на уровне баугиниевой заслонки с распространением на терминальный отдел тонкой кишки, определяется образование размером до 43x50x30мм, выражено накапливает контрастный препарат, начиная с артериальной фазы, прослеживается распространение патологического процесса в прилежащую клетчатку по ходу брыжеечных сосудов с ее тяжистым уплотнением (рис. 1–3). Печень кранио-каудальным размером правой доли до 177 мм. Из сегмента S3 исходит крупное образование овальной формы размером до 152x103x135 мм, почти полностью расположено экзофитно, опускаясь до уровня пупочной области. Образование васкуляризовано ветвями левой печеночной артерии, очертания четкие, ровные, структура неоднородная, накапливает контрастный препарат максимально в венозной фазе до 100HU. Образование оттесняет желчный пузырь, желудок, поперечную ободочную кишку (рис. 3–7). В S3,6 печени – единичные кисты размером до 5 мм. Другие отделы паренхимы печени без очаговых изменений. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. В остальном без особенностей. Заключение: гиперва-



Рис. 1. Карциноид в илеоцекальной области (стрелка)



Рис. 2. Карциноид в илеоцекальной области. Вовлечение брыжеечных сосудов с формированием радиально направленных тяжей



Рис. 3. Нейроэндокринный рак в илеоцекальной области и крупный экзофитный метастаз в левой доле печени, фронтальная реконструкция

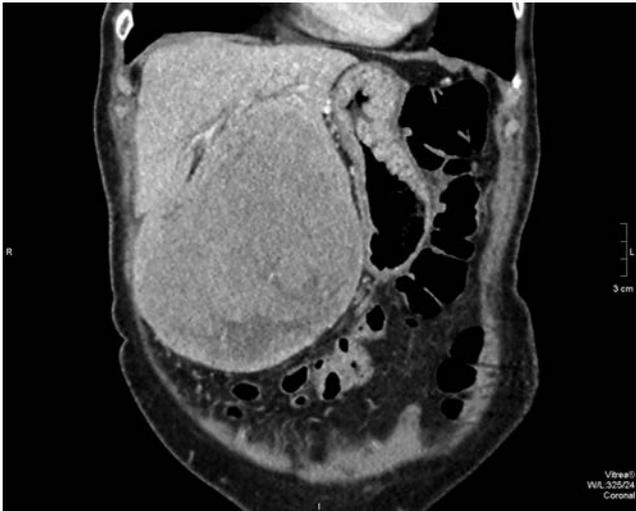


Рис. 4. Крупный экзофитный метастаз, исходящий из левой доли печени, фронтальная реконструкция



Рис. 5. Крупный экзофитный метастаз, исходящий из левой доли печени, сагиттальная реконструкция



Рис. 6. Крупный экзофитный метастаз, питающийся левой печеночной артерией, фронтальная реконструкция



Рис. 7. Крупный экзофитный метастаз, исходящий из левой доли печени, аксиальный срез

скулярная опухоль в илеоцекальной области с распространением в клетчатку, вероятно, имеет место карциноид; опухолевое образование печени, исходящее из сегмента S3, неясной природы (первичная опухоль или крупный солитарный mts); рекомендовано проведение ОФЭКТ/КТ в связи с подозрением на нейроэндокринный рак.

ОФЭКТ/КТГ. Пациенту внутривенно введено 218,0 МБк ^{111}In -октреотида, через 24 ч после введения проведено сканирование в режиме «всё тело». На сканограммах визуализируется очаг гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в проекции печени, который при совмещении данных ОФЭКТ и МСКТ соответствует образованию, исходящему из сегмента печени S3 размером до 15×10,5×13,8 см (рис. 8). Также отмечается накопление РФП в области илеоцекального угла и в сигмовидной кишке (рис. 9). Заключение: на момент исследования результаты

ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -октреотидом свидетельствуют о наличии специфической ткани с гиперэкспрессией рецепторов соматостатина (нейроэндокринной природы) в области экзофитного образования печени S3, в илеоцекальной области и в сигмовидной кишке.

Для попытки верификации образования левой доли печени выполнена пункция под контролем ультразвукового сканирования. Заключение: цитограмма рака, вероятно, протокового.

После предоперационного обследования выполнено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, правосторонней гемиколэктомии, резекции нисходящей ободочной, сигмовидной кишки, ректосигмоидного перехода, резекции 2–3 сегментов печени, расширенной лимфаденэктомии (рис. 10).

Результаты морфологического исследования постоперационного материала. ПГИ№96336-65: низко-

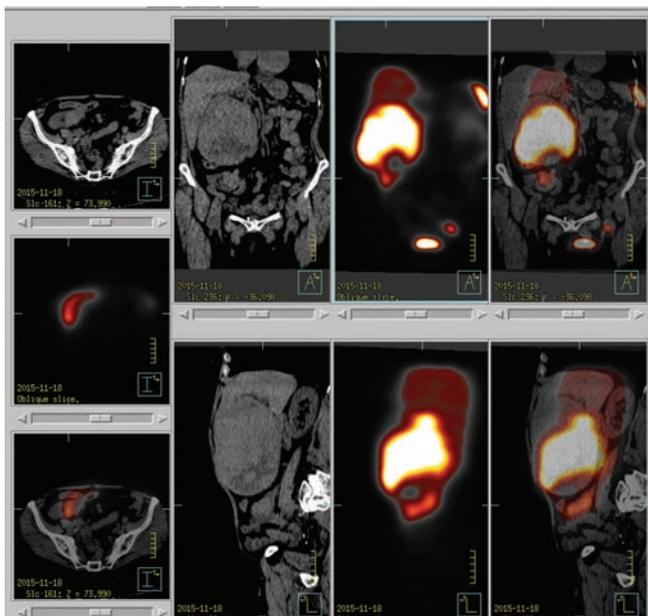


Рис. 8. ОФЭКТ/КТ. Накопление РФП в образовании печени и илеоцекальной области

дифференцированная нейроэндокринная карцинома тонкой кишки (подвздошно-слепокишечная заслонка) и толстой кишки, с прорастанием всех слоев кишки и прилежащей клетчатки; метастаз нейроэндокринной карциномы в печень.

Больная была проконсультирована онкологом, рекомендована химиотерапия.

Заключительный диагноз: нейроэндокринный рак тонкой и сигмовидной кишки T₄N₀M₁ (метастаз в печень).



Рис. 11. Экзофитная форма гепатоцеллюлярного рака правой доли печени



Рис. 9. ОФЭКТ/КТ. Накопление РФП в сигмовидной кишке

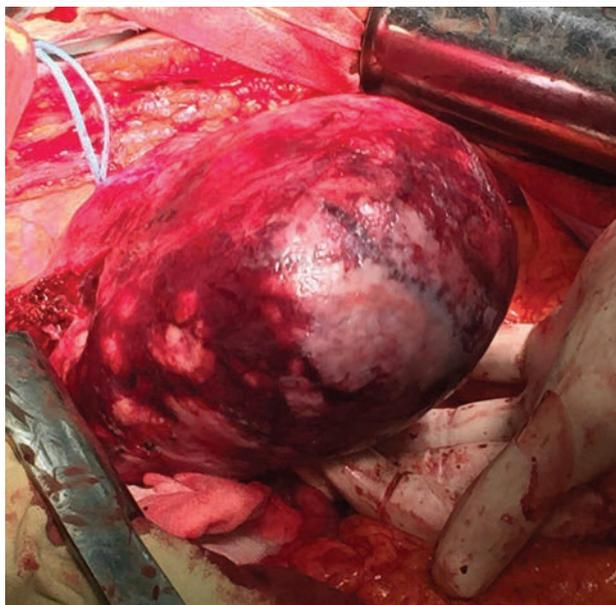
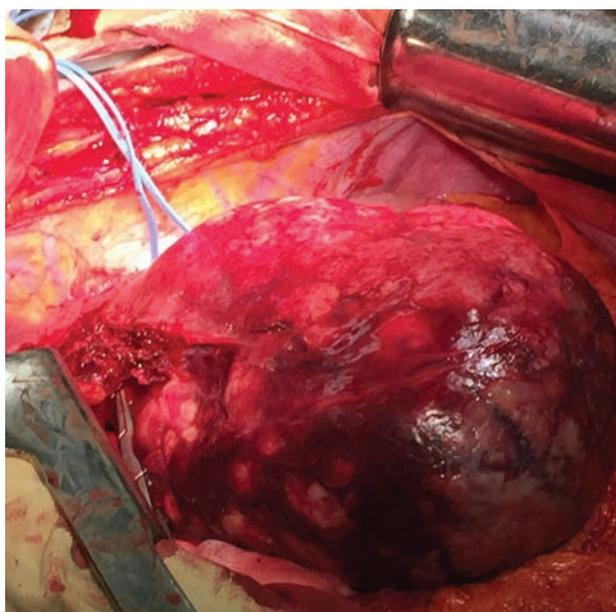


Рис. 10. Интраоперационные фотоснимки крупного экзофитного узла левой доли печени.



Рис. 12. Эзофитная форма гемангиомы левой доли печени, фронтальная реконструкция



Рис. 13. Эзофитная форма фокальной нодулярной гиперплазии левой доли печени, фронтальная реконструкция

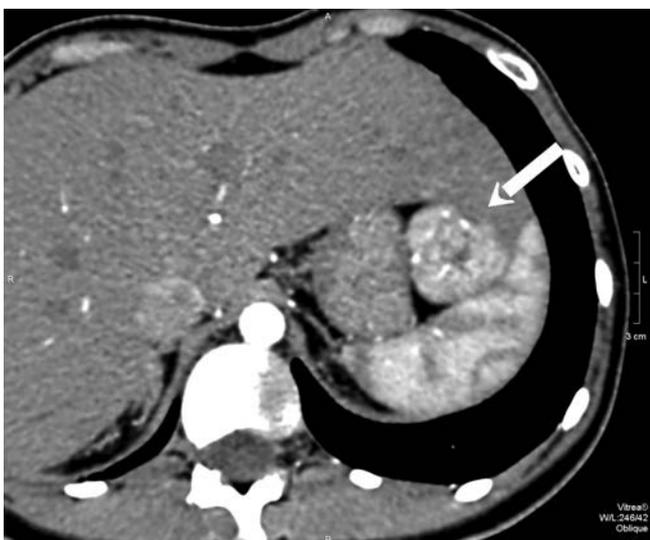


Рис. 14. Эзофитная форма фокальной нодулярной гиперплазии левой доли печени



Рис. 15. Экзофитная форма метастаза колоректального рака в печень

Обсуждение

При МСКТ была выявлена гипervasкулярная опухоль в илеоцекальной области с признаками перифокальной десмопластической реакции (фиброзные тяжи по ходу брыжеечных сосудов и спаечный процесс), что с учетом локализации патологического процесса характерно для карциноида. При этом крупный экзофитный опухолевый узел, исходящий из левой доли печени, не демонстрировал гипervasкулярный характер и в целом накапливал контрастный препарат максимально к венозной фазе. Так как других очаговых изменений в печени отмечено не было, а также в связи с гигантскими размерами узлового образования

(до 15 см), то в дифференциальном ряду рассматривалась в первую очередь первичная опухоль печени и, менее вероятно, солитарный метастаз. С учетом данных МСКТ было рекомендовано выполнить ОФЭКТ/КТ, при котором был подтвержден нейроэндокринный характер образования в илеоцекальной области, опухолевый узел в печени также имел признаки, указывающие на его нейроэндокринную природу. Кроме того, отмечалось накопление РФП в области сигмовидной кишки, где при колоноскопии было выявлено три полиповидных образования (рис. 8, 9). С учетом результатов инструментальных методов исследования уже на этапе предоперационного обследования был выставлен предположительный диагноз нейроэндо-

кринного рака подвздошной и сигмовидной кишки с метастатическим поражением печени.

В приведенном клиническом примере крупное экзофитное образование левой доли печени не имело типичных признаков метастаза нейроэндокринного рака. Во-первых, характер накопления контрастного препарата при МСКТ исследовании не был гиперваскулярным, хотя образование и явно питалось ветвью левой печеночной артерии, после внутривенного введения контрастного препарата максимально плотность возрастала к венозной фазе, что, по всей видимости, обусловлено крупными размерами узла. Во-вторых, образование в левой доле печени было солитарным, тогда как для метастатического процесса характерна множественность поражения. В-третьих, имела места диссоциация между размерами обнаруженной первичной опухоли в илеоцекальной области (5 см) и возможного метастаза в печени (15 см), который, кроме того, по данным анамнеза наблюдался с 2011 г.

Экзофитный характер роста образований печени – не редкость и описан при различных доброкачественных и злокачественных процессах, таких как киста, гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия, гепато- и холангиоцеллюлярный рак, метастазы. При этом сохраняется типичная семиотика перечисленных заболеваний, как и при внутрипеченочной локализации [18].

На рис. 11–15 приведены примеры экзофитных образований печени из нашей практики.

Выводы

1. Благодаря взаимодействию между службами лучевой диагностики правильный диагноз нейроэндокринного рака был поставлен на стадии предоперационного обследования. Знание типичных признаков позволило предположить карциноид тонкой кишки по данным МСКТ и рекомендовать наиболее информативный диагностический метод для его подтверждения – ОФЭКТ.

2. Учитывая существенную разницу между размерами первичной опухоли и метастаза в печени в приведенном примере, можно предположить, что на определенной стадии развития опухолевого процесса узловое образование печени могло быть единственной находкой при МСКТ или МРТ. Таким образом, при выявлении крупного экзофитного образования в печени в дифференциальном ряду следует рассматривать и возможность метастаза нейроэндокринного рака.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли желудочно–кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения. – М. 2009. 196 с.
2. Hallet J., Law C.H., Cukier M. et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-

based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes // *Cancer*. Feb 2015. 27. № 4. P. 589–597.

3. Taal B.G., Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours // *Neuroendocrinology*. 2004. Vol. 80. No. 1. P. 3–7.
4. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract. Res. Clin. // Gastroenterol*. 2005. Vol. 19. № 4. P. 491–505.
5. Kulke M.H., Benson A.B. 3rd, Bergsland E. et al. Neuroendocrine tumors // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2012. Vol. 10. № 6. P. 724–64.
6. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer*. 2003. Vol. 97. № 4. P. 934–959.
7. Pickhardt P.J., Kim D.H., Menias C.O. et al. Evaluation of submucosal lesions of the large intestine. Part 1. *Neoplasms // RadioGraphics*. 2007. Vol. 27. P. 1681–1692.
8. Zuetenhorst J.M., Taal B.G. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review // *Oncologist*. 2005. Vol. 10. № 2. P. 123–131
9. Angela D.L. Gastrointestinal carcinoids: Imaging features with clinicopathologic comparison // *RadioGraphics*. 2007. Vol. 27. № 1. P. 237–257.
10. Karen M.H, Inhab K., Lawrence H. et al. Carcinoid tumors of the Small Bowel: A Multitechnique Imaging Approach // 2004, Vol. 182. № 3. P. 559–567.
11. Ganeshan D., Bhosale P., Yang T. et al. Imaging Features of Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract // *Amer. J. Roentgenol*. 2013. Vol. 201. № 4. P. 773–786.
12. Elsayes K.M., Menias C.O., Bowerson M. Imaging of carcinoid tumors: spectrum of findings with pathologic and clinical correlation // *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2011. Vol. 35. № 1. P. 72–80.
13. Elias D., Lefevre J.H., Duvillard P. et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a “thin slice” pathological examination: they are many more than you think // *Ann Surg*. 2010. Vol. 251. P. 307–310.
14. De Herder W.W., Kwekkeboom D.J., Valkema R. et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques // *J. Endocrinol. Invest*. 2005. Vol. 28. P. 132–136.
15. Fuccio C., Spinapolice E. G., Chondrogiannis S. et al. Evolving role of SPECT/CT in neuroendocrine tumors management: staging, treatment response, and follow-up // *Clin. Nucl. Med*. 2013. Vol. 38. № 10. P. 384–389.
16. Modlin I.M., Cornelius E., Lawton G.P. Use of an isotropic somatostatin receptor probe to image gut endocrine tumors. // *Arch Surg*. 1995. Vol. 130. P. 367–373.

Поступила: 11.01.2016

Принята к публикации: 18.05.2016