

РАЗНОЕ

## Лечение злокачественных нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Н. М. Кузин,  
А. В. Егоров,  
Д. А. Гранов,  
П. Г. Таразов,  
Н. С. Кузнецов,  
А. А. Поликарпов,  
С. А. Кондрашин,  
А. Н. Лотов

Факультетская хирургическая клиника им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сеченова, Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ РФ, Санкт-Петербург, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Проанализированы данные литературы и результаты лечения 50 пациентов со злокачественными нейроэндокринными опухолями органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки. У 32 (64%) больных имелись отдаленные метастазы в печень. Проведен анализ клинической картины данных опухолей в зависимости от их гормональной активности, а также определен диагностический предоперационный и интраоперационный алгоритм.

Авторы являются сторонниками активной хирургической тактики при этих заболеваниях, отдавая предпочтение радикальной операции даже при метастатическом поражении печени. В случае невозможности удаления всех метастазов из печени предпочтение отдается паллиативной операции – удалению основного очага опухоли и максимальному иссечению метастазов. В последующем, а также при нерезектабельных опухолях необходимо проведение курсов регионарной химиоэмболизации печеночной артерии и ветвей воротной вены.

Отдаленные результаты лечения при такой тактике вполне благоприятные: 5-летняя выживаемость при злокачественных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы превышает 60%, а при отсутствии отдаленных метастазов – более 80%. Медиана жизни при метастатическом поражении печени при карциноидной опухоли и проведении регионарной химиоэмболизации превышает 2 года.

## Management of Abdominal and Retroperitoneal Neuro-Endocrine Malignant Tumors

N. M. Kuzin,  
A. V. Egorov,  
D. A. Granov,  
P. G. Tarazov,  
N. S. Kusnetsov,  
A. A. Polikarpov,  
S. A. Kondrashin,  
A. N. Lotov

N.N. Burdenko Fakultı Sugreyı Clinic I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Central Resierch Rontgenradiologic Institute, Sanct-Petersbourg, RAMSci Endocrinologic Scientific Center, Moscow

An analysis results of management of 50 abdominal and retroperitoneal neuro-endocrine malignant tumor patients and of literature data is carried out. 32 (64%) patients presented the liver metastasis. Clinical features were analyzed in dependence of their hormonal activity and preoperative as well as intraoperative algorithm was defined. The authors hold opinion, that active surgery in these cases is preferable even when liver metastasis were stated. If all metastasis are not resectable palliative surgery – main tumor resection and maximal resection of the liver metastasis should be carried out. Consequently, and also in cases of unresectable tumors courses of regional hepatic artery and portal vein branches chemoembolization is necessary.

Remote results of presented management are satisfactory: 5 year survival in the pancreatic neuro-endocrine malignant tumor patients exceed 60%, and in absence of the liver metastasis – 80%. Life median in cases of chemoembolization of liver metastatic lesions of carcinoid tumors exceed 2 years.

### Введение

Нейроэндокринные опухоли органов брюшной полости и забрюшинного пространства являются относительно редкими заболеваниями – 3–6 случаев на 1 млн. населения. Наиболее часто поражается поджелудочная железа, где чаще всего встречаются инсулиномы и гастриномы (в сумме составляя до 90–95%), значительно реже – глюкагономы, випомы и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. Частота их озлокачествления колеблется в зависимости от вида и гормональной активности. Среди инсулином и не-

функционирующих опухолей она составляет 10–30%, в то время как при гастриномах и випомах достигает 50–60%, а при глюкагономах превышает 80% [5, 17]. Нередко также выявляются карциноидные опухоли органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки. Так, среди всех опухолей желудочно-кишечного тракта они составляют от 4 до 8%. Эти новообразования в большинстве наблюдений являются злокачественными, а при размере более 6 см считаются безусловно злокачественными [10, 12]. Карциноид диаметром более 2 см в 70–90% наблюдений дает отдаленные метастазы в печень. Кроме печени, метастазиро-

вание чаще всего происходит в регионарные лимфатические узлы.

До операции выявить злокачественный характер опухоли возможно только на основании обнаружения отдаленных метастазов или заподозрить его по размеру образования более 5–6 см. Пункционная цитобиопсия, как правило, бывает малоинформативной.

Большой проблемой зачастую является нахождение первичного очага опухоли при обнаружении метастазов в печени [9, 15]. Почти у половины больных прогрессирование заболевания связано именно с поражением печени, которое часто определяет выраженность клинических проявлений и прогноз.

Результаты хирургического лечения также оставляют желать лучшего, хотя они более обнадеживающие, чем при раке поджелудочной железы, особенно с метастазами в печень и лимфатические узлы [13]. К сожалению, в большинстве наблюдений при метастатическом поражении печени выполнить радикальную резекцию из-за распространенности процесса не представляется возможным. Системная гормоно- и химиотерапия малоэффективна, и продолжительность жизни больных редко превышает 12 мес. [2, 3]. Однако с внедрением в практику новых химиопрепаратов и комплексных методов лечения онкологических заболеваний удается значительно продлить жизнь больным со злокачественными нейроэндокринными опухолями и их метастазами в печень.

Мы считаем целесообразным привести совместный опыт ФХК им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сеченова, ЭНЦ РАМН и ЦНИРРИ МЗ РФ по лечению 50 пациентов со злокачественными нейроэндокринными опухолями органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки и их метастазами в печень.

## Материал и методы

С 1972 по 2001 г. в ФХК им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сеченова и ЭНЦ РАМН находился на лечении 181 больной с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (1-я группа). Злокачественные опухоли были выявлены у 30 из них (16.6%). Мужчин было 12, женщин – 18. Средний возраст пациентов 46 лет (от 31 до 61 года). Диаметр новообразований колебался от 0.9 до 7 см, составляя в среднем  $3.9 \pm 0.7$  см, что значительно больше, чем у пациентов с доброкачественной опухолью ( $1.7 \pm 0.4$  см).

Среди инсулином частота малигнизации достигала 11.1% (17 из 153), среди гастрином – 39.1% (9 из 23). Обе випомы, нефункционирующая опухоль, а также 1 из 2 глюкагоном были злокачественными.

Наиболее часто нам приходилось встречаться с инсулиномами и гастриномами. Однако в 11 последних наблюдениях, когда мы имели возмож-

ность проведения иммуногистохимического исследования препарата, злокачественные опухоли оказались мультигормональными. Кроме инсулина, они также секретировали гастрин, глюкагон и соматостатин. Злокачественная випома также продуцировала гастрин.

По клинической картине злокачественная и доброкачественная инсулиномы существенно не различались. Также не было достоверных различий в обеих группах в уровнях глюкозы и иммунореактивного инсулина – ИРИ (злокачественная опухоль – глюкоза  $1.6 \pm 0.4$  ммоль/л, ИРИ  $83.6 \pm 24.5$  мкЕд/мл с колебаниями от 28 до 298 мкЕд/мл при норме 9–25 мкЕд/мл; доброкачественная опухоль –  $1.42 \pm 0.38$  ммоль/л и  $67.2 \pm 25.6$  мкЕд/мл).

Во всех наблюдениях гастринома клинически проявлялась синдромом Золлингера–Эллисона. При этом язвенное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки было выявлено у всех больных, а в 60% наблюдений оно сочеталось с различными диспепсическими явлениями. Диарея отмечена у 5 (22%) больных, причем у 1 пациента она носила постоянный характер и была выражена в тяжелой степени. Те или иные осложнения дуоденальной или желудочной язвы в анамнезе наблюдались у 20 (87%) пациентов. Из 23 больных с синдромом Золлингера–Эллисона 18 (78.3%) были до поступления в клинику оперированы по поводу предполагаемой дуоденальной язвы. Однако на основании клинической картины однозначно судить о злокачественной природе заболевания не представлялось возможным. При злокачественной гастриноме с метастазированием в печень у части больных отмечались явления раковой кахексии и общей интоксикации, уровень гастрин крови был повышен более чем в 10 раз.

В целях дооперационной топической диагностики пациентам выполняли УЗИ, КТ и ангиографическое исследование. За последние 10 лет у 6 пациентов произведена МРТ и у 8 – забор крови из правой печеночной вены после введения стимулятора в артерии, снабжающие кровью различные отделы поджелудочной железы (АСЗК), с определением уровня гормонов.

Оперировано 25 из 30 пациентов, 2 из них дважды, 1 трижды. В обязательном порядке применяли интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ), которое не только позволяло выявить опухоли в поджелудочной железе и их метастазы, но и помогало определиться с объемом оперативного вмешательства. ИОУЗИ выполняли после полной мобилизации поджелудочной железы, УЗ-датчик устанавливали на переднюю и заднюю поверхности органа, после этого исследовали регионарные лимфатические узлы, печень и органы забрюшинного пространства.

Характер выполненных оперативных вмешательств: дистальная резекция поджелудочной железы – 17 (в одном наблюдении дополненная частичным удалением метастазов из печени), энук-

леация опухоли – 4, панкреатодуоденальная резекция-1, резекция печени – 1, диагностическая лапаротомия – 2, гастрэктомия – 4 (в одном наблюдении дополненная частичным удалением метастазов из печени).

После удаления первичной опухоли 3 пациентам проводили чрескатетерную артериальную химиоэмболизацию печени в связи с ее метастатическим поражением. Одной пациентке было выполнено 5 сеансов артериальной эмболизации и дополнительно одна химиоэмболизация долевой ветви воротной вены, а также 3 сеанса чрескожного склерозирования метастазов 96% этиловым спиртом под контролем УЗИ.

Двум больным было отказано в оперативном лечении в связи с запущенностью ракового процесса, 3 пациентам с множественными метастазами в печень проводились курсы лечения стрептозотоцином и глюкокортикоидами.

Во 2-ю группу вошли пациенты с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень, которым проводились чрескатетерная артериальная эмболизация (ЧАЭ) или химиоэмболизация воротной вены (ХЭВВ). С данным заболеванием с 1985 по 2001 г. в клинике ЦНИРРИ находилось на лечении 20 пациентов. Мужчин было 9, женщин – 11. Средний возраст пациентов составил  $48.8 \pm 5.8$  года (от 25 до 67 лет). Причиной заболевания у 15 больных являлись карциноидные опухоли, у 3 – нейроэндокринные опухоли надпочечников, у 1 – злокачественная инсулинома, у 1 – нейрофибробластома забрюшинного пространства.

Из 15 пациентов с метастазами карциноидных опухолей у 6 (40%) не была выявлена первичная опухоль. Опухоль локализовалась в желудке, тонкой и слепой кишках (по 2 наблюдения), в поджелудочной железе, печени и мочеточнике (по 1 больному). У 12 (80%) больных клиническое заболевание проявлялось карциноидным синдромом той или иной степени выраженности, в 3 наблюдениях дополнительно отмечались боли в правом подреберье, в 1 – раковая кахексия и асцит. В 2 наблюдениях в клинической картине преобладал только болевой синдром, у пациента с метастазами опухоли мочеточника в печень не отмечено никакой симптоматики. У 3 из 4 больных с опухолями надпочечника и забрюшинного пространства преобладала выраженная артериальная гипертензия. У пациента со злокачественной инсулиномой наблюдались типичные приступы гипогликемической болезни.

Показанием к проведению эндоваскулярных вмешательств в 10 наблюдениях являлось поражение от 50 до 75% паренхимы печени (в 3 наблюдениях отмечены метастазы в обеих долях), у 9 пациентов было от 2 до 4 метастатических узлов. Отказом от проведения оперативного вмешательства было либо необнаружение первичной опухоли, либо двустороннее поражение печени. В одном наблюдении при одиночном метастазе

перед проведением химиотерапии выполнили резекцию V сегмента печени. Противопоказаниями к внутрисосудистым вмешательствам считали сдавление или тромбоз воротной вены, а также объем поражения печени более 75%.

Рентгеноваскулярные вмешательства производили следующим образом: выполняли чрескожную пункцию бедренной или подмышечной артерии по Сельдингеру с последующей селективной катетеризацией артерий печени. Осуществляли серию рентгеновских снимков с использованием контрастного вещества. После диагностической ангиографии оценивали артериальную анатомию печени, локализацию и число питающих опухоль сосудов, скорость кровотока в них, объем поражения печени, состояние воротной системы.

Далее производили селективную катетеризацию собственной или долевых печеночных артерий и инъекцию суспензии, содержащей один из цитостатиков (50–100 мг фарморубина, 10–30 мг диоксидэты, 600–1200 мг циклофосфана) в 5–10 мл масляного контрастного вещества (липиодол, этиотраст, майодил), после чего артерию окклюзировали мелко нарезанной (2 × 2 мм) гемостатической губкой. В 3 наблюдениях для эмболизации дополнительно использовали металлические спирали. Всего 19 пациентам было выполнено 42 сеанса ЧАЭ (от 1 до 5).

В 7 наблюдениях ЧАЭ сочетали с химиоинфузией в печеночную артерию (ХИПА) 3 г 5-фторурацила в течение последующих 3 сут. У 8 больных через 2 нед. после выполнения ЧАЭ осуществляли под ультразвуковым контролем чрескожную чреспеченочную пункцию воротной вены с введением суспензии, содержащей 30 мг фарморубина или 600 мг циклофосфана в 10 мл масляного контрастного вещества (химиоэмболизация воротной вены – ХЭВВ). Всего выполнено 14 сеансов ХЭВВ. Более подробно методики проведения ЧАЭ, ХЭВВ и ХИПА описаны нами ранее [1].

Эффект проведенного лечения определяли по динамике жалоб больных и данным комплексного рентгенологического обследования (УЗИ, КТ, контрольное рентгенологическое исследование). Рецидив клинических симптомов и увеличение объема опухоли являлись основными показаниями к повторной рентгеноэндоваскулярной процедуре.

После ЧАЭ у 2 больных наступила полная окклюзия печеночных артерий. В этих наблюдениях проводили чрескожное склерозирование метастазов печени 96% этиловым спиртом под контролем УЗИ.

## Результаты

За последние 20 лет существенных проблем с топической диагностикой злокачественных нейроэндокринных опухолей мы не отмечали. Нам

не удалось определить также их специфических ультразвуковых или ангиографических признаков. При КТ эти опухоли не отличались от доброкачественных. Так, при наиболее распространенной опухоли – инсулиноме чувствительность УЗИ, КТ и ангиографии составила соответственно 75.7, 100 и 85.3%.

До операции диагноз злокачественной опухоли был поставлен только у 12 (48%) пациентов с метастазами в печень, которые выявлялись при УЗИ и КТ. Других дооперационных данных о злокачественном характере нейроэндокринных опухолей не было. Размеры опухоли также не являлись абсолютным диагностическим критерием, а лишь заставляют заподозрить малигнизацию новообразования.

Интраоперационно судить о злокачественности процесса мы могли только по инвазии опухоли в окружающие ткани или наличию отдаленных метастазов. В плане диагностики значительную помощь оказывало ИОУЗИ. Так, в 6 наблюдениях при операциях по поводу опухоли с метастазами в печень ИОУЗИ помогло решить вопрос о технической резектабельности первичной опухоли и метастазов.

Срочное гистологическое исследование дало возможность однозначно судить о малигнизации опухоли только в 23.5% наблюдений. В остальных случаях при морфологическом исследовании мы не получили определенного ответа. Морфологическими признаками злокачественности считаем врастание опухолевых клеток в окружающую новообразование ткань поджелудочной железы и жировую клетчатку, а также ангиоинвазию (наличие эмболов и тромбов из опухолевых клеток в просвете сосудов).

Послеоперационные осложнения отмечены почти в 50% наблюдений: деструктивный панкреатит – в 24.1%, деструктивный панкреатит с исходом в абсцесс сальниковой сумки – в 10.3%, деструктивный панкреатит с исходом в панкреатический свищ – в 6.9%, кровотечение из острой язвы желудка – в 6.9%.

Послеоперационная летальность составила 6.9%. Один пациент умер после дистальной резекции поджелудочной железы в результате деструктивного панкреатита, приведшего к абсцессу сальниковой сумки. Причиной смерти еще одного больного явился перитонит, возникший в результате перфорации язвы желудка после неоднократных операций по поводу выпомы с метастазами в печень.

В ближайшем послеоперационном периоде после радикальной операции во всех наблюдениях исчезла клиническая картина заболевания. При удалении основного очага опухоли и частичном иссечении метастазов печени с последующим проведением курсов химиотерапии клиническая симптоматика отсутствовала от 6 мес. до 3 лет. Только у пациента с мультигормональной опухо-

лью (секретировала инсулин и гастрин) после резекции поджелудочной железы с лимфаденэктомией, но оставленными множественными метастазами в печени и карциноматозом брюшины, несмотря на курсы артериальной и портальной химиоэмболизации, не наступило существенного улучшения состояния (срок жизни составил 8 мес.). Системная химиотерапия стрептозотоцином позволяла значительно смягчить клинические проявления болезни и продлить жизнь больным.

Длительность жизни пациентов, получавших системную химиотерапию, составила от 3 до 5 лет с момента начала лечения. В сроки более 5 лет прослежена судьба 14 оперированных пациентов (судьба 2 неизвестна, а сроки наблюдения за 4 составляют от 2 до 5 лет). После радикальных оперативных вмешательств через 3.5 года умер один пациент. Из 7 больных с метастазами в печень после операции с последующим комплексным лечением более 5 лет живы 5. Отдельно нужно сказать о 4 больных, которым по поводу злокачественной инсулиномы была произведена энуклеация опухоли. Известна судьба 3 из них: в сроки от 2 до 5 лет – данных о рецидиве заболевания нет.

В случае отказа от операции и проведения только симптоматической терапии ни один пациент не прожил более 1.5 лет.

Во 2-й группе чрескатетерная артериальная химиоэмболизация была технически успешна у всех пациентов (100%). В процессе выполнения ЧАЭ у 3 пациентов наблюдалось снижение артериального давления до 60/40 мм рт. ст., которое было купировано консервативно в течение 2–3 ч. Постэмболизационный синдром наблюдался у 8 (18.3%) больных и выражался в умеренных болях в эпигастральной области или в правом подреберье, повышении температуры тела до 38°C в течение 3–5 сут. Применение антибактериальной, спазмолитической и дезинтоксикационной терапии позволило эффективно купировать эти симптомы.

Абсцедирование опухоли через 3 нед. после окклюзии правой печеночной артерии, потребовавшее чрескожного дренирования, произошло у 1 (2.4%) больного. Других осложнений, связанных с процедурами, не было.

Клинический эффект был отмечен у 18 (90%) из 20 пациентов, причем полный и частичный ответы наблюдались с одинаковой частотой – по 9 (45%) наблюдений.

На основании данных комплексного рентгенологического исследования уменьшение размеров метастазов после ЧАЭ отмечено у 15 (75%) больных. Регресс клинических симптомов наступил у 16 (80%) пациентов через 8–10 дней после артериальной окклюзии и продолжался от 3 до 62 мес. (в среднем  $11.1 \pm 9.8$  мес.). Судить об эффективности ХЭВВ сложно, так как эта процедура выполнялась, как правило, при массивном поражении и

в дополнении к ЧАЭ, а число наблюдений невелико.

В настоящее время живы 6 больных с метастазами злокачественных карциноидов (2 пациента с неустановленной первичной локализацией опухоли) в сроки 9–127 мес. ( $50.8 \pm 46.5$  мес.). Продолжительность жизни 4 умерших пациентов, которым удален первичный очаг, составила  $49.1 \pm 34.7$  мес., 9 больных с неустановленной локализацией опухоли или неудаленной по той или иной причине –  $13.2 \pm 10.1$  мес. Судьба одного пациента прослежена только в течение 3 мес.

## Обсуждение

Перед клиницистами, сталкивающимися с проблемой лечения доброкачественных и злокачественных нейроэндокринных опухолей, стоят три проблемы. Первая – постановка синдромного диагноза, вторая – топическая диагностика опухоли и третья – выбор лечебной тактики. С первой задачей, как правило, приходится сталкиваться терапевтам и эндокринологам, в то время когда вторая и третья являются прерогативой хирургов.

Топическая диагностика злокачественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы не представляет больших трудностей. Как видно из нашей работы, с помощью современных методов исследования удается выявить до операции опухоль почти во всех наблюдениях. Чувствительность УЗИ, КТ и ангиографического исследования при доброкачественных новообразованиях заметно ниже и составляет 30,8, 25,7 и 59,4%. В литературе приводятся аналогичные данные [24, 31], и только такие еще малораспространенные способы диагностики, как скинтиграфия соматостатиновых рецепторов опухоли и эндоскопическое ультразвуковое исследование, позволяют локализовать до 80–90% опухолей [6, 19].

Высокая чувствительность дооперационных методов диагностики злокачественных нейроэндокринных опухолей может объясняться большими размерами новообразований. Так, средний размер злокачественных новообразований составил  $3.9 \pm 0.7$  см, доброкачественных –  $1.7 \pm 0.44$  см. Однако у этих опухолей нет какой-либо особенной клинической картины и специфической ультразвуковой, томографической или ангиографической семиотики. Поставить диагноз злокачественной опухоли как до операции, так и интраоперационно возможно только на основании отдаленных метастазов и ее врастания в соседние органы. Как дооперационная пункционная биопсия, так и срочное интраоперационное гистологическое исследование в большинстве наблюдений малоинформативны.

Значительно сложнее выявить первичный карциноид при наличии метастазов в печени [31, 28]. Диагноз карциноида, как правило, подтверждается при пункционной цитобиопсии печени, од-

нако и на основании наших данных определить первичную опухоль удается не более чем в 60–70% случаев. По нашему мнению, это связано не только с трудностями диагностики, но и с недостаточным обследованием пациентов на предварительном этапе. По-видимому, в будущем необходимо более тщательное проведение комплексной топической диагностики у этих больных с применением всех современных методик, тем более что от этого в значительной степени зависят результаты лечения.

Как и большинство хирургов [4, 8, 16], мы являемся сторонниками активной хирургической тактики при злокачественных нейроэндокринных опухолях даже с метастазами в печень. Наш опыт и данные литературы [22] показывают, что оперировать таких больных в настоящее время нельзя без использования ИОУЗИ, так как оно позволяет не только выявить небольшие по размеру опухоли и их метастазы, но и определиться с объемом оперативного вмешательства. В зависимости от локализации новообразования основным оперативным вмешательством мы считаем дистальную резекцию поджелудочной железы или панкреатодуоденальную резекцию, при необходимости дополненные лимфаденэктомией.

Сложнее обстоит дело при инсулиномах головки поджелудочной железы и отсутствии на момент оперативного вмешательства четких данных о злокачественном характере новообразования (эти новообразования обладают значительно меньшим потенциалом злокачественности по сравнению с другими нейроэндокринными опухолями). При этой локализации одни хирурги [18, 23] выполняют панкреатодуоденальную резекцию, тогда как другие [20, 32], учитывая отсутствие в большинстве случаев при срочном гистологическом исследовании абсолютных критериев злокачественности, рекомендуют прибегать к менее травматичному вмешательству – энуклеации инсулиномы. Причем они приводят сопоставимые данные о 5-летней выживаемости после обоих типов операций. Наш небольшой опыт (4 наблюдения локализации злокачественной опухоли в головке органа) не позволяет пока сделать вывод о предпочтительной лечебной тактике. Однако ни в одном из случаев подтверждения злокачественной опухоли при плановом гистологическом исследовании мы не сочли необходимым выполнять повторную операцию, а оставили пациентов под динамическим наблюдением.

По нашему мнению, метастазы в печень не являются противопоказанием к оперативному лечению и требуют резекции печени, а при ее невозможности – проведения курсов химиотерапии или химиоэмболизации со склерозированием. К сожалению, хирургическая резекция метастазов злокачественных нейроэндокринных опухолей в печень возможна лишь в единичных наблюдениях локализованного поражения [9, 25]. Систем-

ные химио- и гормонотерапия позволяют снизить уровень гормонов в крови у 30–60% пациентов после первого применения и значительно менее неэффективны при повторных курсах. Лечебный эффект лучевой терапии до настоящего времени окончательно не установлен [3].

Метастазы нейроэндокринных опухолей снабжаются кровью из печеночных артерий. Учитывая двойное кровоснабжение нормальной ткани печени (1/3 из печеночной артерии и 2/3 из воротной вены), прерывание артериального кровотока вызывает некроз опухоли без значительного ишемического повреждения непораженной паренхимы органа. Некроз опухоли приводит к снижению уровня гормонов вырабатываемых опухолью у 80–90% пациентов. Это в свою очередь позволяет купировать клинические симптомы заболевания [25, 27]. Данные различных авторов показывают, что при метастатическом поражении артериальная окклюзия особенно эффективна [27, 29]. Мы получили сходные данные. Проведение ХЭВВ и склерозирования метастазов усиливает эффект ЧАЭ.

По данным литературы, летальность после ЧАЭ составляет не более 3–5% и наблюдается в основном при большом объеме поражения или выраженной печеночной недостаточности [7, 25]. В наблюдавшейся нами группе больных летальных исходов не было, а серьезное осложнение возникло лишь у 1 (5%) больного. Постэмболизационный синдром наблюдался только у 18% пациентов и купировался в течение 7–10 дней, что свидетельствует об относительной безопасности ЧАЭ.

В большинстве публикаций [25, 27] продолжительность жизни больных с нейроэндокринными метастазами после артериальной окклюзии составляет 16–34 мес. Имеются отдельные сообщения, в которых средняя выживаемость достигает 40 мес. [3]. По нашим данным, применение ЧАЭ позволило продлить жизнь на срок более 2 лет 10 (53%) наблюдавшимся нами пациентам.

Таким образом, ЧАЭ является эффективным и безопасным методом паллиативного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень. Процедура позволяет купировать симптомы, связанные с повышением уровня гормонов в крови, и тем самым улучшить качество жизни пациента, а примерно в половине наблюдений – способствует продлению их жизни. Однако и в этой ситуации крайне необходимо обнаружение и удаление первичной опухоли. Такой подход позволяет не только улучшить клинический эффект, но и продлить жизнь пациентов в 3–4 раза по сравнению с соответствующим показателем в группе больных с неудаленным первичным очагом [21, 28].

Вторым моментом, который необходимо учитывать, является по возможности максимальное удаление метастазов хирургическим путем и про-

ведение ЧАЭ в связи с оставлением технически нерезектабельных опухолей. Такая тактика в одном наблюдении дала возможность продлить жизнь пациентки до 12 лет. Ей были проведены 3 оперативных вмешательства, неоднократные курсы ЧАЭ и ХЭВВ. Больная чувствует себя вполне удовлетворительно и практически не испытывает симптомов, связанных с гормональной активностью опухоли.

Вопрос о целесообразности трансплантации печени при ее поражении метастазами нейроэндокринных опухолей до настоящего времени остается дискуссионным, так как в большинстве наблюдений она не позволяет значительно продлить жизнь больных по сравнению с другими методами лечения, а также не улучшает ее качество [11, 26].

Отдаленные результаты хирургического лечения злокачественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, приводимые в литературе некоторыми авторами [14, 20, 21, 30], также настраивают на оптимистический лад в лечении этой группы больных – 5-летняя выживаемость превышает 50%.

Полученные нами результаты оказались даже несколько лучше: 5-летняя выживаемость после операции превысила 60%, а у пациентов без отдаленных метастазов – 80%.

В заключение необходимо отметить что после постановки синдромного диагноза нейроэндокринной опухоли следует провести тщательное обследование на предмет установки топического диагноза. В случае злокачественной опухоли для этой цели в большинстве наблюдений подходят стандартные методы исследования (УЗИ, КТ, ангиография), ибо, как правило, она имеет большие размеры по сравнению с доброкачественными новообразованиями. Однако у этих опухолей нет особенностей клинической картины и специфической ангиографической УЗИ-, КТ-семиотики. Поставить диагноз злокачественной опухоли как до операции, так и интраоперационно возможно только на основании отдаленных метастазов или врастания в соседние органы. В том случае, если опухоль не обнаружена, необходимо проведение дальнейшего исследования с применением МРТ, сцинтиграфии и АСЗК, а при подозрении на карциноид – и тщательное исследование и желудочно-кишечного тракта. Лечебная тактика должна заключаться по возможности в удалении первичного очага, а при его метастазах в печень – и в их иссечение. При наличии нерезектабельных метастазов показано проведение курсов ЧАЭ в сочетании с ХЭВВ.

## Список литературы

1. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Лечение первичного и метастатического рака печени. *Анналы хир. гепатол.* 1996. № 1. С. 30–37.

2. Долгушин Б.И., Кучинский Г.А., Шатихин В.А., Калашиников П.А. Химиоэмболизация при карциноиде поджелудочной железы с метастазами в печень // Сов. мед. 1991. № 4. С. 90–91.
3. Ahlman H., Westberg G., Weangberg B., Nilsson O., Tylren U., Scherstren T., Tisel L.E. Treatment of liver metastases of carcinoid tumors // *World. J. Surg.* 1996. V. 20. № 2. P. 196–202.
4. Azimuddin K., Chamberlain R.S. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001 Jun; 81(3): 511–525.
5. Capella C., Riva C., Rindi G. et al. Histopathology, hormone productes, and clinicopathological profile of endocrine tumors of the upper small intestine: a study of the of 44 cases // *Endocr. Pathol.* 1991. V. 2. P. 92–110.
6. Damanini F., Gibrill J.C., Reynolds J.L. et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management // *Gastroenterology.* 1997. V. 12. P. 335–347.
7. Diamandidou E., Ajani J.A., Yang D.J. et al. Wallace S. Two-phase study of hepatic artery vascular occlusion with microencapsulated cisplatin in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors // *Aver. J. Roentgenol.* 1998. V. 170. № 2. P. 339–344.
8. Djrolo F., Akpo-Akele M.T., Brun L.V. et al. Digestive carcinoid tumors: often undiagnosed endocrine tumors (a case report). *Sante* 1999 Jul-Aug; 9(4): 249–252.
9. Dominguez S., Denys A., Menu Y. et al. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 Oct; 31 Suppl 2. S213.
10. Donow C., Pipeleers-Marichal M., Schroeder S. Surgical pathology of gastrinoma: site, size, multicentricity, association with multiple neoplasia type I and malignancy // *Cancer.* 1991. V. 68. P. 1329–1337.
11. Dousset B., Saint-Marc O., Pitre J. et al. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection on liver transplantation. *World J. Surg.* 1996, 20. P. 908–912.
12. Grama D., Eriksson B., Martensson H. et al. Clinical characteristics, treatment and survival in patients with pancreatic tumors causing hormonal syndromes // *World J. Surg.* 1992. V. 16. P. 632–639.
13. Hellman P., Andersson M., Rastad J. et al. Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2000 Nov; 24(11). 1353–1360.
14. Huang Y.H., Lee C.H., Wu J.C. et al. Functional pancreatic islet cell tumors with liver metastasis: the role of cytoreductive surgery and transcatheter arterial chemoembolization: a report of five cases // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chin (Taipei)* 1998 Dec; 61(12): 748–754.
15. Ihse I., Persson B., Tibblin S. Neuroendocrine metastases of the liver // *World J. Surg.* 1995. V. 19. № 1. P. 76–82.
16. Jaeck D., Oussoultzoglou E., Bachellier Ph. et al. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Safe hepatic surgery. *World J. Surg.* 2001, 25. P. 689–692.
17. Kavolius J., Fong Y., Blumgart L.H. Surgical resection of metastatic liver tumors. *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 1996, 5. P. 337.
18. Kobayashi M., Kawa S., Kobayashi M., Imai Y., Sodeyama T., Kiyosawa K. Malignant insulinoma presenting a non-functioning metastatic liver tumor 14 years after resection of the primary tumor // *J. Gastroenterol* 1998 Dec; 33(6): 891–894.
19. Lamberts S.W.J., Chayvialle J.A., Krenning E.P. et al. The visualisation of gastroenteropancreatic tumor // *Digestion.* 1993. V. 54. P. 92–98.
20. Lippert H., Wolff H., Kuhn F. Diagnosis and therapy of hyperinsulinism. *Langenbecks. Arch. Chir. Suppl. II. Verh. Dtsch. Ges. Forsch. Chir.* 1990. Bd. 2. P. 1007–1008.
21. Nave H., Mossinger E., Feist H. et al. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001 Feb; 129(2). 170–175.
22. Norton J.A. Intra-operative procedures to localize endocrine tumours of the pancreas and duodenum. *Ital Gastroenterol Hepatol* 1999 Oct; 31 Suppl 2. S. 195–197.
23. Phan G.O., Yeo C.J., Hruban R.H., Lillemoe K.D., Pitt H.A., Cameron J.L. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients // *J Gastrointest Surg* 1998 Sep-Oct; 2(5). 472–482.
24. Pisegna J.R., Doppman J.L., Norton J.A. et al. Prospective comparative study of ability of MR imaging and other modalities to localize tumors in patients with Zollinger–Ellison syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 1993. V. 38. P. 1318–1326.
25. Proye C. Natural history of liver metastasis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: place for chemoembolization. *World J. Surg.* 2001, 25. P. 685–688.
26. Runge B., Lorf Th., Dopkens K. et al. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J. Surg.*, 2001, 25. P. 697–699.
27. Ruszniewski P., Rougier P., Roche A. et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors: A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993. V. 71. № 8. P. 2624–2630.
28. Ruszniewski P. Histoire naturelle des metastases hepaticques des tumeurs endocrines digestives. *Med. Chir. Dig.* 1999, 28. P. 57–62.
29. Skinazi F., Zins M., Menu Y., Bernades P., Ruszniewski P. Liver metastases of digestive endocrine tumors: Natural history and response to medical treatment // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996. V. 8. № 7. P. 673–678.
30. Soga J., Yakuwa Y., Osaka M. Insulinoma/hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series // *J Exp Clin Cancer Res* 1998 Dec; 17(4): 379–88.
31. Van Hoe L., Cryspeerdt S., Marchal G. et al. Helical CT for the preoperative localization of islet cells tumors of the pancreas: Value of arterial and parenchymal phase images // *Amer. J. Radiol.* 1995. V. 165. P. 1437–1444.
32. Yamauchi H., Miyagawa K., Maeda M. et al. Surgical management of insulinoma: diagnosis of tumor location and highincidence of malignancy. *Jpn J. Surg.* 1986. V. 16. № 1. P. 8–15.