

ДВАНДЕСЕТГОДИШЕН ОПИТ В ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ИНСУЛИНОМ НА ПАНКРЕАСА

П. Токов, Е. Живков, Л. Симонова, Н. Попадийн, В. Попов, Т. Франгов и В. Димитрова
Клиника по обща, чернодробна и панкреатична хирургия, МБАЛ „Александровска“, МУ – София

A TWELVE-YEAR EXPERIENCE IN THE SURGICAL TREATMENT OF PANCREATIC INSULINOMAS

P. Tokov, E. Zhivkov, L. Simonova, N. Popadiyn, V. Popov, T. Frangov and V. Dimitrova
Clinic of General and Liver-Pancreatic Surgery, "Aleksandrovska" Hospital – Sofia

Резюме: Инсулиномът е най-честата ендокринна неоплазия на панкреаса. По-често се среща при жени. Локализацията е предимно в опашката на панкреаса, по-рядко – в тялото, и най-рядко – в главата. Клиниката е разнообразна. Включва сприхавост, забравяне, объркване, загуба на съзнание, нервност, изпотяване, тахикардия, наддаване на тегло. Известна е и триадата на Whipple. Диагнозата се поставя средно 1,5-3 години след появата на оплакванията. Класиката е установяване на тумора с КАТ и ЯМР. Основното лечение е хирургично. Целта на проучването ни е да резюмира световния опит в диагностиката и лечението на инсулинома и да го съпостави с нашия, който се анализира ретроспективно. За периода 1997-2008 г. в Клиниката по обща, чернодробна и панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска“, МУ – София, са оперирани 12 пациенти с инсулином, доказан на следоперативната хистология. Извършените оперативни интервенции са дистална резекция на панкреаса в 8 случая (67%), като в 4 от случаите е извършена насляпо, т.е. без предходна образна верификация, въпреки проведените КАТ или ЯМР, и без установяване на лезията в интраоперативната находка. Извършени са още 1 (8,5%) резекция на тялото на панкреаса, 1 дуоденохемипанкреатектомия (8,5%) и 2 енуклеации на туморни лезии (17%). Направени са изводи на базата на нашия клиничен опит и данните от литературата.

Ключови думи: инсулином на панкреаса, дистална резекция, ендокринна неоплазия

Адрес за кореспонденция: Доц. П. Токов, Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ 1, 1431 София, тел.: 0888 67-50-10, e-mail: george25mh@hotmail.com

История на статията: получена: 23.03.2012 г.

одобрена: 27.03.2012 г.

Summary: Background: Insulinomas are the most common endocrine neoplasm of the pancreas. In female patients they occur with higher frequency. They are located predominantly in the pancreatic tail, less commonly in the pancreatic body, and extremely rarely in the head of the gland. The clinical symptoms are various. They include disorientation, amnesia, confusion, loss of consciousness, nervousness, sweating, tachycardia, gain of weight. The Whipple's triad is common. Time to correct diagnosis is usually between 1.5 and 3 years. Visualization of the tumor can be achieved with CT or MRI examination. Surgical resection is the most successful treatment. Aim: The aim of the current publication is to make a brief review of the world experience in the diagnosis and treatment of pancreatic insulinomas and compare it with our results, reviewed retrospectively. Methods: Between 1997 - 2008, in the Clinic of General and Liver-Pancreatic Surgery 12 patients with pancreatic insulinomas, verified histologically, were operated. Results: Eight distal resections of the pancreas, 4 of which being "blind resections", with no possible visualization of the tumors despite the CT and MRI examinations, were performed. Furthermore, 2 enucleations, 1 duodenohepaticpancreatectomy and 1 resection of the corpus of the pancreas were made. Conclusions: Conclusions have been made based on our and the world experience.

Key words: pancreatic insulinoma, distal resection, endocrine neoplasm

Address for correspondence: Assoc. Prof. Petyo Tokov, MD, Head of Section of General and Liver-Pancreatic Surgery, Clinic of General and Liver-Pancreatic Surgery, UH "Alexandrovska", 1 "Sv. G. Sofiyski" str., Bg – 1431 Sofia, tel.: +359 888 67-50-10, e-mail: george25mh@hotmail.com

Article history: received: 23.03.2012

accepted: 27.03.2012

УВОД

Невроендокринните тумори на панкреаса са известни в литературата още като: панкреасни ендокринни тумори, тумори на островните клетки на Лангерханс, APUD-оми, инсулином, глюкагоном, випом, соматостатином, мултиплена ендокринна неоплазия (MEN), гастрином, синдром на Werner-Morrison, Zollinger-Ellison.

До 90% от невроендокринните тумори на гастроинтестиналния тракт са локализиращи в панкреаса [1]. Честотата им е около 1 на 100 000 жители.

Инсулиномът е най-честата ендокринна неоплазия на панкреаса. Произхожда от β -клетките на лангерхансовите острови. Честотата му е около 1:250 000 жители [3, 15]. Това го причислява към рядко срещащите се туморни заболявания. Представлява около 25% от ендокринните панкреасни тумори [13]. Предполагането за доброкачественост и злокачественост варира. За злокачествени се определят 10-20% [8, 15] и често се установяват заедно с метастази. Злокачествените случаи се определят от метастазирането по лимфен и кръвен път [4, 11]. По-често се среща при жени, при превес повече от 2:1 [3, 7]. Среща се в най-различна възраст, но средната е около 43-46 г. [7, 15]. Най-често е с размери под 20 mm, така че има случаи на невъзможност за образно доказване. Локализацията е предимно в опашката на панкреаса, по рядко в тялото и най-рядко в главата. Клиниката е разнообразна. Включва сприхавост, забравяне, объркване, загуба на съзнание, нервност, изпотяване, тахикардия, наддаване на тегло [8, 11, 15]. Известна е и триадата на Whipple: симптоми на хипогликемия, глюкоза в кръвта под 50 mg/dl и изчезване на симптоматиката при прием на глюкоза [2, 14, 16]. Предвид разнообразната симптоматика често се бърка с други заболявания, особено с неврологични като хистерия [6]. Диагнозата се поставя средно 1,5-3 години след появата на оплакванията [11, 14]. Диагностиката започва с предположението и мисълта за това заболяване, при наличната симптоматика. Следва доказването на ниските нива на глюкоза в кръвта по време на криза. След оформянето на предположението следва насоченото търсене на тумора. Класиката е установяване на тумора с КАТ и ЯМР. Преди години това невинаги е било възможно предвид потенциално малките размери на тумора. С развитието на технологиите и новите модели скенери това е все по-достъпна задача. С КАТ локализирането е над 75% [11, 15], като предимството е на контрастирането в артериалната фаза и на апаратите с двуенергийно спектрално сканиране [10]. Локализирането с ЯМР доближава 100% [3]. Други методи на изследване са ендоскопска УЗД

диагностика, селективна артериална ангиография [8] и др. В случаите на предположение на заболяването, без доказване от образната диагностика се препоръчва преpraщането в по-голям или специализиран център, където изследването да стане [7]. Основно лечението е хирургично. Все повече се налага, освен визуално и палпаторно, да се проверява и с интраоперативен ултразвук [8] за верификация на броя и локализацията на формациите. Най-честата оперативна интервенция е дисталната резекция на панкреаса [8, 11]. Тя дава възможност да се отстранят туморите от опашката и често от тялото на панкреаса, които са с най-голяма честота. При ясна клиника и невъзможно образно обективизиране се препоръчваше извършването и насляпо, но сега се предпочита продължаване на търсенето предвид рецидив на оплакванията при сляпа лява резекция при 18-20% от случаите [7, 8]. Следваща по честота е енуклеацията. По-рядко се предприема дуоденохемипанкреатектомия или резекция на тялото на панкреаса, при туморна находка в тялото или главата на жлезата [8, 11]. Има съобщения за ендоскопска ултразвукова емболизация с етанол [15] и резекция с кибернож [4], но класическото лечение остава хирургичното. При невъзможност за провеждането му алтернативата е терапия със сандостатин-LAR. Същата терапия се препоръчва и при находка на метастази или нерадикална резектабилност [9]. От повечето доклади данните за следоперативния морбидитет и смъртността са ниски, а прогнозата за излекуването е отлична (над 90%) [7, 8, 11]. Основните фактори, влияещи върху преживяемостта, са липсата на метастази в ЛВ, липсата на лимфоваскуларна инвазия и съчетанието с MEN-1 [11].

Целта на проучването ни е да се резюмира световният опит в диагностиката и лечението на инсулинома и да се съпостави с нашия, който се анализира ретроспективно.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 1997-2008 г. в Клиниката по обща, чернодробна и панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска“, МУ – София, са оперирани 12 пациенти с инсулином, доказан на следоперативната хистология. От тях мъжете са 5, а жените – 7. Средната възраст на пациентите е 46,2 г. (16-68 г.). Клиничната изява е разнообразна. Изявявала се е в изпотяване, припадане, прилошаване, амнезия, слабост, дезориентация, гърчове, кома, диабет, изпускане на тазовите резервоари, повишено артериално кръвно налягане и наддаване на тегло. В два от случаите е имало неколкогодишно лечение

за епилепсия, а в един – за диабет. От случаите, за които имаме данни, средната продължителност на оплакванията до поставянето на диагнозата е 3,5 г.

РЕЗУЛТАТИ

Случаите на доказана диагноза с КАТ са 6 (60%), а същото изследване не регистрира заболяването в 4 случая (40%). ЯМР доказва заболяването при 2 случая, а при един не успява заедно с предхождащ КАТ. От доказаните локализации, 2 (17%) са в главата на панкреаса, 3 (25%) са в тялото, а при 7 (64%) случая находката е в опашката.



Извършените оперативни интервенции са дистална резекция на панкреаса в 8 случая (67%), като в 4 от тях е извършена насляпо, т.е. без предходна образна верификация, въпреки проведените КАТ или ЯМР, и без установяване на лезията в интраоперативната находка. Извършени са още 1 (8,5%) резекция на тялото на панкреаса, 1 дуоденохемипанкреатектомия (8,5%) и 2 енуклеации на туморни лезии (17%).

Следоперативният морбидитет е бил 33% и се е изразявал във дезориентираност, неспокойство, възбуда – 1 случай; фебрилитет – 1 случай; продължителна секреция от дренаж – 1 случай, и панкреатит – 1 случай. Липсва следоперативна смъртност. Рецидив на клиниката е имало в един случай (8,5%), който е бил с дистална панкреатична резекция насляпо. Не сме имали смъртен случай при оперативното лечение на това заболяване.

ОБСЪЖДАНЕ

Броят на случаите, лекувани в Клиниката отговаря на средната епидемиологична честота за заболяването. Въпреки това броят на случаите е малък и е трудно да се направи дори статистически анализ [3, 14]. В нашите данни жените с това заболяване са повече от мъжете, макар и с по-малко

от повечето литературни данни [3, 7]. Възрастовият диапазон на пациентите отговаря на данните от литературата [7, 14].

Малкото случаи, средно по 1 на година, затрудняват изграждането на отработен алгоритъм. Затова е важно да се обобщи световният опит по въпроса. Редкостта на заболяването и широкият диапазон от клинични симптоми допълнително затрудняват и забавят поставянето на диагнозата [8, 11, 14]. Това се случва както у нас, така и в чужбина, въпреки че нашите данни са за по-дълъг период от време за поставяне на диагнозата. Забелязва се, че по-близките до наши дни случаи изискват по-малко време за поставяне на диагнозата, но малкото случаи не позволяват статистическото потвърждаване на тезата. Ето защо е необходимо да се говори по въпроса и да се мисли за него в диференциалнодиагностично отношение при всички случаи с понижени стойности на глюкозата в кръвта и изпадане в безсъзнание и да се търси съзнателно триадата на Whipple. Трябва да се подчертае, че поставянето на диагнозата най-често не е в хирургична клиника. С развитието на болничната диагностична техника, а именно нови поколения КАТ и ЯМР [8, 11], става по-достъпно да се установят точната локализация и размерът на лезията. В нашата практика нямаме случаи на доказване с ендоскопска ехография [7], което остава още един резерв за може би най-важните данни, интересувачи хирурга. Предвид ниските данни за курабилност, смъртност и морбидитет, хирургичното лечение остава безспорният водещ метод на лечение. Освен това и постоперативните резултати подчертават твърдението [11]. Затова е важно да се дискутират проблемите, подбръзващи оперативните резултати. Съществува теза за извършване на дистална резекция на панкреаса при клинична изява и липса на образна верификация въпреки извършените образни изследвания. Ние също сме следвали тази практика. Имаме 4 такива случая, в 3 от които тактиката ни се е оказала успешна, т.е. оплакванията са изчезнали. В 1 случай обаче оплакванията са се появили отново, въпреки че в резецираната тъкан са установени данни за инсулином. В нашата практика не се извършва рутинно интраоперативна ехография на панкреатичната жлеза, което е лесен, евтин и достъпен метод за изследване. Данните от литературата показват отлични диагностични способности [15]. При невъзможност за провеждане на оперативно лечение и нерадикална резекция, алтернативата е венозно приложение на Sandostatin-LAR [9].

ИЗВОДИ

1. Инсулиномът е рядко срещано туморно заболяване с отлично повлияване от хирургичното лечение, което е с нисък морбидитет и смъртност.

2. Основните проблеми са свързани със забавяне поставянето на диагнозата. Ето защо трябва да се мисли за това заболяване при всички случаи на установяване на понижени стойности на глюкозата в кръвта, изпадане в безсъзнание и да се търси съзнателно триадата на Whipple.

3. В случаите със затруднена образна верификация на лезията не трябва да се прибегва до сляпа дистална резекция на панкреаса, преди да се извършат всички възможни образни изследвания с цел точната локализация на тумора.

4. Интраоперативната ехография е леснодостъпен, евтин и нетрудоемък метод с високи диагностични способности. Би трябвало да стане рутинна част от процедурата предвид възможността за екзактна локализация на лезията и евентуално установяване на втора такава, което подобрява ефекта от оперативното лечение и прогнозата на заболяването.

Библиография

1. Любомирова, Д., М. Караиванов и И. Маринова. Невроендокринни тумори. – МЕДИНФО, 2008, № 11.
2. Яръмов, Н., В. Христов, М. Соколов и сътр. Инсулином на панкреаса – практически опит в лечението на рядко срещана патология. – Хирургия, **64**, 2008, № 4.
3. D e h e s h v a r, K. et al. Preoperative tumor studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma. – *Pancreatology*, 2011, 487-94. Epub 2011 Oct 26.
4. Fujiaki, S. et al. Intraoperative localization of recurrent pancreatic insulinoma—a resected case of the metastatic lesions in the residual pancreas and the lymph node. – *Gan. To Kagaku Ryoho*, **38**, 2011, № 12, 2023-2026.
5. Giudici, F. et al. Surgical management of insulinomas in Multiple Endocrine Type 1. – *Pancreas*, 2012, Jan 5.
6. Goh, B. K. et al. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need of blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years. – *J. Gastrointest. Surg.*, **13**, 2009, № 6, 1071-1077.
7. Hirshberg, B. et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an indismissible procedure. – *J. Am. Col. Surg.*, **194**, 2002, № 6, 761-764.
8. Howard, A. R. Pancreas, Neoplasms of the cells of the Islets, Insulinoma. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Principles of Surgery. 6th edition. McGraw-Hill, Inc, 1469-1470.
9. Jawarczyk, A. et al. Effective therapy of insulinoma by using long-acting somatostatin analogue. A case report and literature review. – *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, **120**, 2012, № 2, 68-72.
10. Lin, X. Z. et al. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma—Value in preoperative diagnosis compared with conventional multi-detector CT. – *Eur. J. Radiol.*, 2011 Dec 5.
11. Nikfarjam, M. et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. – *Ann. Surg.*, **247**, 2008, № 1, 165-172.
12. Rehman, A. Insulinoma—a deceptive endocrine tumour. – *J. Pak. Med. Assoc.*, **61**, 2011, № 9, 911-914.
13. Sigismondo Huscher, C. G. et al. Image-Guided robotic radiosurgery (CyberKnife) for pancreatic insulinoma: is laparoscopy becoming old? – *Surg. Innov.*, 2011, Dec 30.
14. Vazquez, Q. E. The surgical management of insulinoma. – *Bol. Asoc. Med. P. R.*, **96**, 2004, № 1, 33-38.
15. Vieggar, F. P. et al. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a symptomatic sporadic insulinoma. – *Endoscopy*, **43**, 2011, Suppl 2, UCTN:E328-9.