



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Диагностика и лечение
нейроэндокринных опухолей
поджелудочной железы в рамках
синдрома множественной
эндокринной неоплазии 1 типа

И.А. Васильев, проф. А.В. Егоров,
проф. Г.Х. Мусаев, проф. С.А. Кондрашин,
Е.В. Фоминых, И.В. Ивашов

Директор – академик РАН А.Ф. Черноусов

Синдром МЭН-1

наследственное аутосомно-доминантное заболевание, при котором развиваются гиперплазия и/или опухоли

- паращитовидных желез (98%),
- поджелудочной железы (50%),
- передней доли гипофиза (35%),

Также возможно поражение тимуса и легких (10%), надпочечников.



Прогноз при синдроме МЭН-1

• ~~Синдром Золлингера-Эллисона~~

• ~~Гиперпаратиреоз~~

1. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

2. Карциноид тимуса

Прогностические факторы:

- Карциноид тимуса
- Отдаленные метастазы
- Агрессивный рост опухолей ПЖ
- Большие размеры опухолей ПЖ
- Появление новых опухолей при динамическом наблюдении
- Высокий уровень опухолевых маркеров (напр. гастрин)
- Присоединение других гормональных синдромов

Лечение НЭО поджелудочной железы при синдроме МЭН-1



схоже с лечением спорадических опухолей, но...

мы часто сталкиваемся с множественными опухолями поджелудочной железы, что затрудняет хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению:

- Гормонально-активные опухоли
- Опухоли больше 2 см в диаметре
- Опухоли, демонстрирующие рост в течение 6-12 месяцев

NB! Метастатические НЭО ПЖ при синдроме МЭН-1 растут медленнее спорадических!

Проблемы хирургического лечения

- Частота осложнений при операциях по поводу НЭО поджелудочной железы 33-52%
- при этом частота панкреатических свищей 8-19%
- Летальность 0-3%
- Тактика при множественных опухолях поджелудочной железы неоднозначна

1. Tsang YP, Lang BH, Shek TW J Surg. 2014

2. de Santibañes M, Cristiano A, Mazza O et al. Cir Esp. 2014 Oct;92(8):547-52

3. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, et al. Arch Surg. 2012 Mar;147(3):261-6

4. Varma V, Tariciotti L, Coldham C et al. Dig Surg. 2011;28(1):63-73

5. Egorov AV, Musaev GK, Kondrashin SA, et al Khirurgiia. 2011;(6):60-5

Наилучшие результаты
лечения может обеспечить
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД...

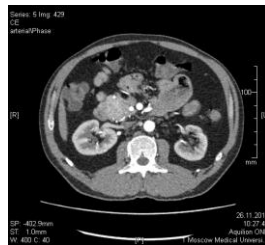


Для определения индивидуальной лечебной тактики при множественных НЭО необходимо

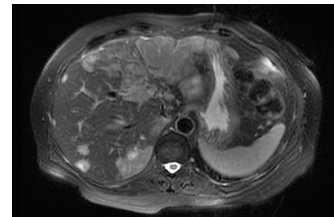
- Установить синдромальный диагноз
 - Гастроиннома
 - Инсулинома
 - Глюкагонома
 - ВИПома
- Установить точный топический диагноз
 - В т. ч. с применением стандартных методов лучевой диагностики, радионуклидных исследований и толстоигольной биопсии по показаниям
- Оценить риск метастазирования

Топическая диагностика

- КТ



- МРТ



- ЭндoУЗИ



- Сцинтиграфия рецепторов соматостатина

- ^{68}Ga DOTA ПЭТ-КТ

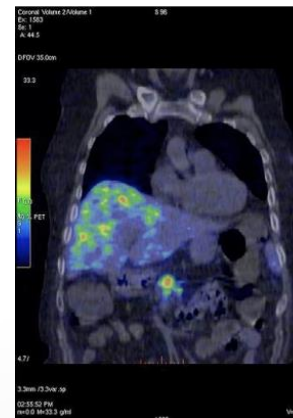
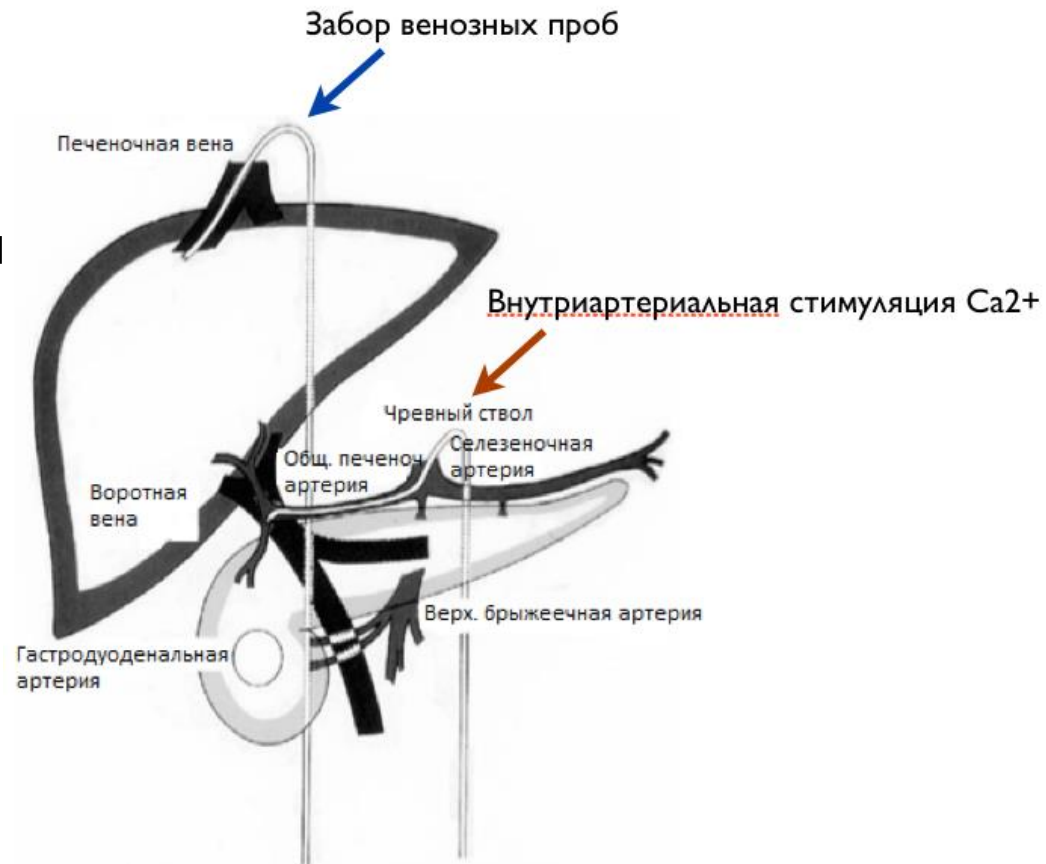
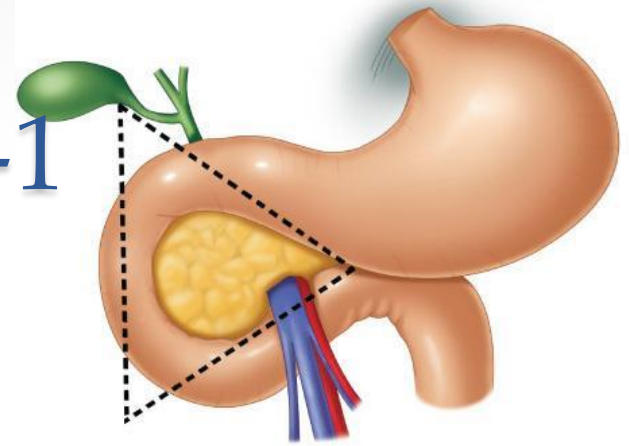


Схема артериально-стимулированного забора крови из правой печеночной вены при стимуляции Ca^{++} артерий, кровоснабжающих поджелудочную железу

- локализация гормонально-активных образований
- определение особенностей кровоснабжения поджелудочной железы и опухоли
- выявление области незидиобластога при органическом гиперинсулизме



Гастроиномы при МЭН-1



Source: Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: *Schwartz's Principles of Surgery, 9th Edition*; <http://www.accessmedicine.com>. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

- Множественные
- Небольших размеров
- Регионарные лимфоузлы часто поражены на момент операции
- На дооперационном этапе удастся выявить 25-60% опухолей против 80% при спорадических
- Процент злокачественных форм меньше – 15% против 25% при спорадических опухолях
- Нет единых рекомендаций по оперативному лечению

Гастрономы при МЭН-1

- ✓ ПДР
- ✓ энуклеация опухолей из головки, иссечение дуоденальных гастрином, удалении максимально возможного числа парапанкреатических лимфоузлов и дистальная резекция железы
- ✓ 15-летняя выживаемость при НЭО ≤ 2 см **100%**
- ✓ Гипергастринемию можно контролировать ИПП и аналогами соматостатина
- ✓ Уровень ближайших и отдаленных осложнений при ПДР?
- ✓ Частота рецидивов через год после операции 50%

Гастрономы при МЭН-1:

наши подходы

- Лечение гиперпаратиреоза первым этапом
- Контроль гипергастринемии ИПП 40-60 мг x 2 раза в день
- Аналоги соматостатина (октреотид-Депо) - препараты выбора для гормонального контроля
- Хирургическое лечение при опухолях >2 см или неэффективности медикаментозной терапии
- Максимальное сохранение поджелудочной железы при оперативном лечении

Инсулиномы

- Низкая информативность сцинтиграфии рецепторов соматостатина и ^{68}Ga ПЭТ-КТ (25-31%)
- Предпочтение следует отдавать хирургическому лечению (энуклеация/резекция, лапароскопический доступ)
- Сложно определить какая из опухолей является инсулиномой, а какие неактивны
- У ограниченного контингента больных возможно применение методов локальной деструкции



Нефункционалирующие НЭО при МЭН-1

Наблюдение

- НЭО ≤ 2 см
- КТ/МРТ каждые 1-3 года;
- ЭндоУЗИ
- Хромогранин А, гормоны – если были повышены

Операция

- НЭО ≥ 2 см
- Быстрый рост при динамическом наблюдении

Виды операций при НЭО поджелудочной железы:

- Энуклеация
- Дистальная резекция
- Операция Томпсона (энуклеация опухолей головки и дистальная резекция 80% железы)
- Панкреатодуоденальная резекция
- Тотальная дуоденпанкреатэктомия

Анализ больших серий пациентов с НЭО ПЖ

Автор Страна	Период	Характер НЭО	Общее кол-во больных	Кол-во тотальных панкреатэктомий
L. Gratian et al. (USA)	1998-2011	нф НЭО ≤2 см	1353	130 (9,6%)
Ch. Gao (China)	1980-2003	НЭО ПЖ	99	0
A. Zerbi et al. (Italy)	2004-2007	НЭО ПЖ	262	12 (4,6%)
F. Tonelli et al. (Italy)	1992–2003	СЗЭ при МЭН1	16	1(6%)
J. A. Norton et al. (USA)	1992–2003	местно расп. НЭО	22	3 (13,6%)
D. Vezzosi et al. (France)	1957-2010	инс при МЭН1	73	3 (4%)
V. E. Mortellaro et al. (USA)	1970-2008	СЗЭ при МЭН1	12	0

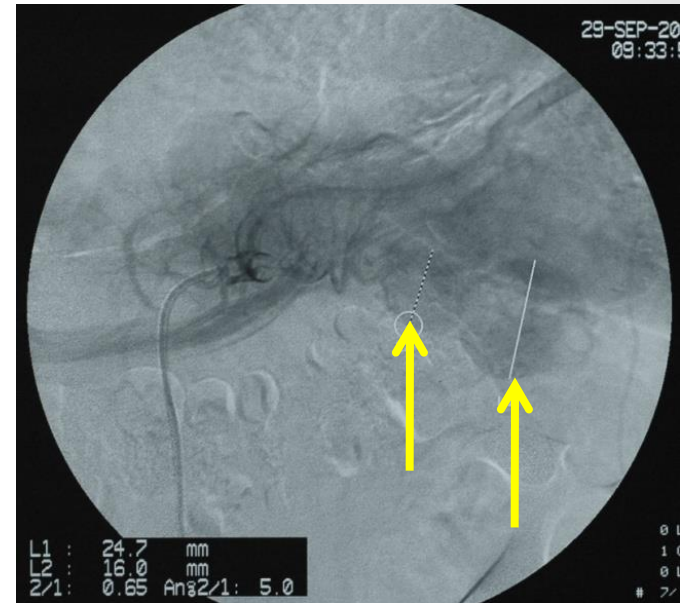
Клиническое наблюдение

Пациент 30 лет

- Гипогликемическая болезнь
- РТН 12,0 ммоль/л (1,3-6,8), Ca^{2+} 1,35 ммоль/л (1,12-1,32)
- Семейный анамнез: брат страдает мочекаменной болезнью.

Топическая диагностика

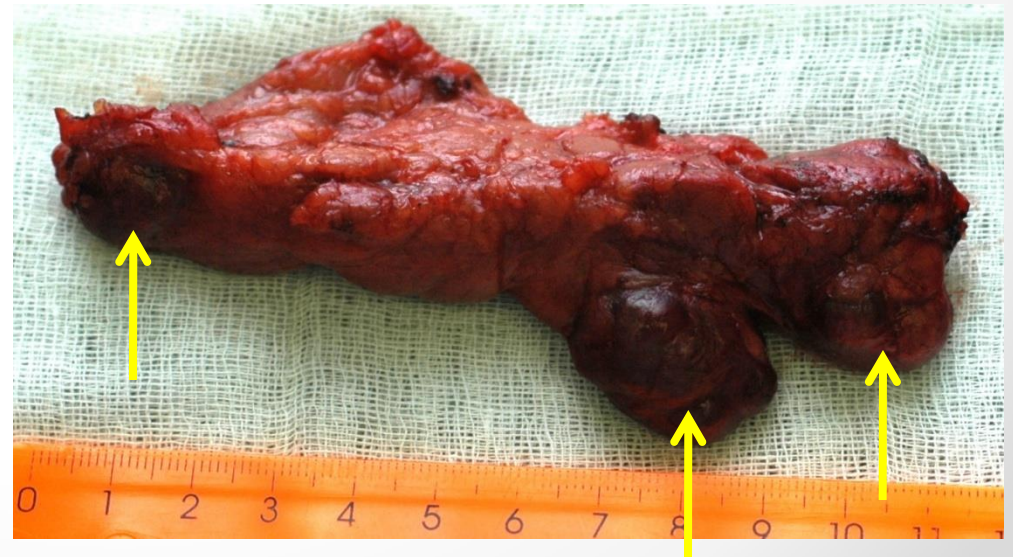
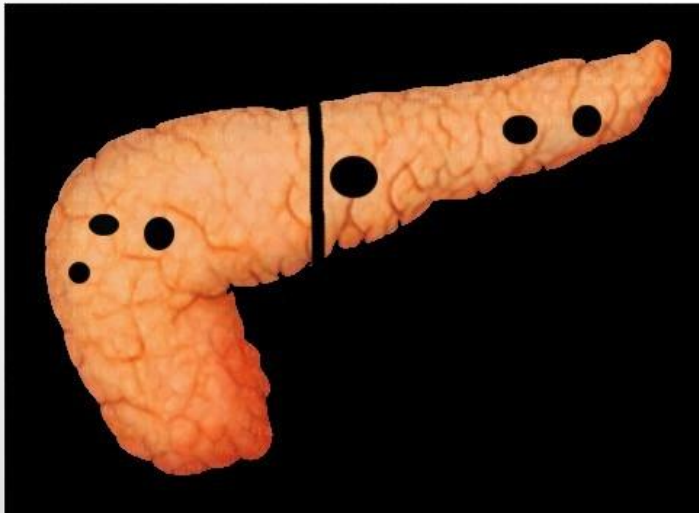
УЗИ и ЭндоУЗИ: две опухоли в головке поджелудочной железы – 15 и 7 мм, в теле – 15 мм и в хвосте железы – 30x25 мм.



АСЗК: повышение уровня ИРИ в 11,5 раз после стимуляции поперечной артерии поджелудочной железы, кровоснабжающей тело и хвост железы.

Операция: дистальная резекция поджелудочной железы

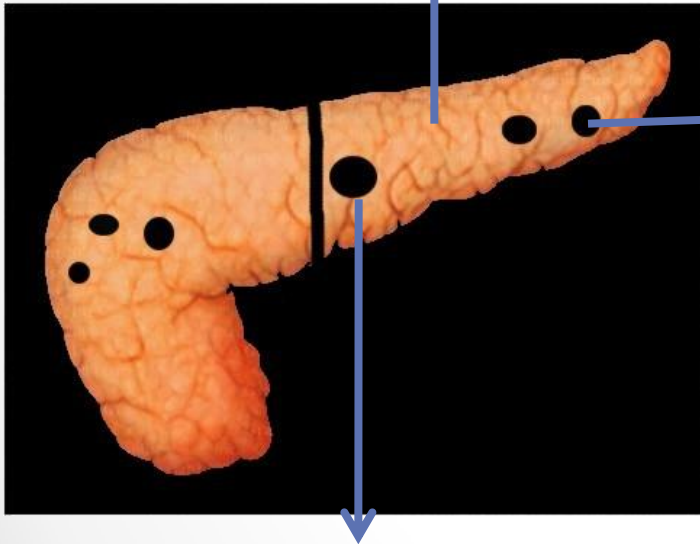
ИОУЗИ: вся ткань поджелудочной железы неоднородная, дополнительно в головке на фоне измененной ткани железы определяется три аденомы размерами от 4 до 6 мм.



Морфологическое

исследование:

Микроаденоматоз хвоста
поджелудочной железы



2 высокодифференцированные
инсулиномы хвоста
поджелудочной железы (G1)

Высокодифференцированная РРомы тела (G1)

Заключение по наблюдению

- Срок наблюдения 91 мес.
- Рецидива гипогликемии нет
- Сахарного диабета нет

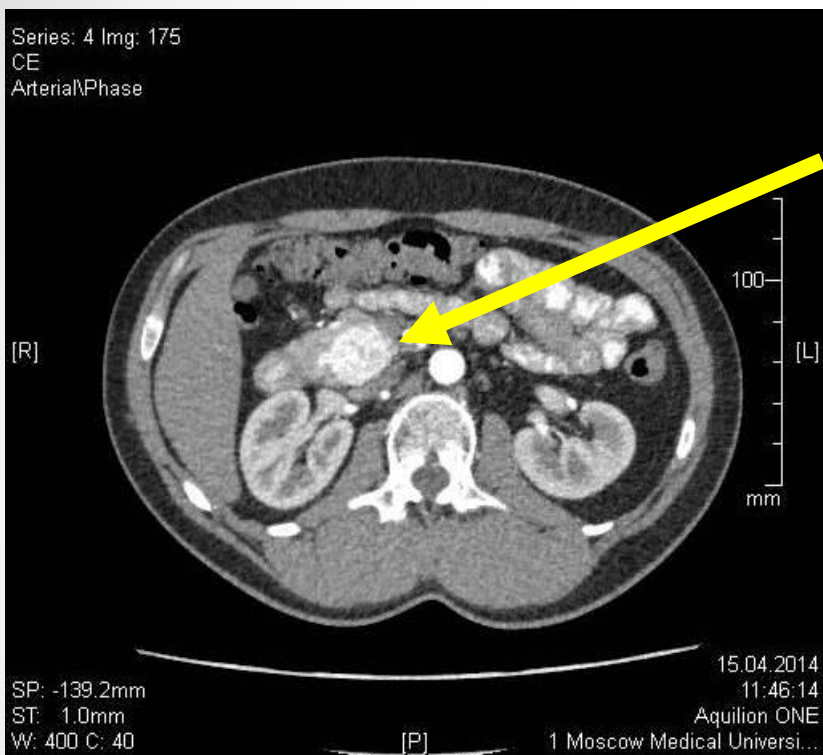
Для данного пациента:

Резекция – альтернатива тотальной
дуоденопанкреатэктомии

Тактика в случае роста опухолей головки
поджелудочной железы?

Клиническое наблюдение: пациент 25 лет

- Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа.
- Восемь высокодифференцированных нефункционирующих НЭО ПЖ
 - головка: 4
 - тело: 1
 - хвост: 3
- Первичный гиперпаратиреоз. Гиперплазия паращитовидных желез; костная форма
- Гиперпролактинемия. Получал достинекс (ингибитор синтеза пролактина) В 2004г. трансназальное удаление пролактиномы гипофиза.

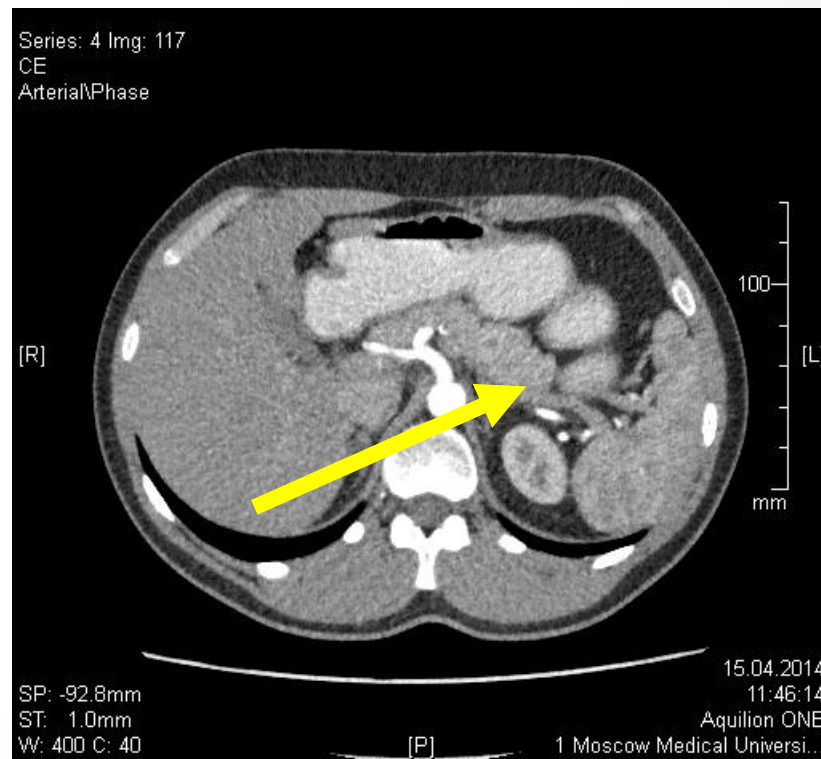


НЭО 27x30x33мм, интенсивно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу. Ниже определяется аналогичное образование округлой формы с нечеткими контурами неоднородной структуры размерами 16x18x20мм.

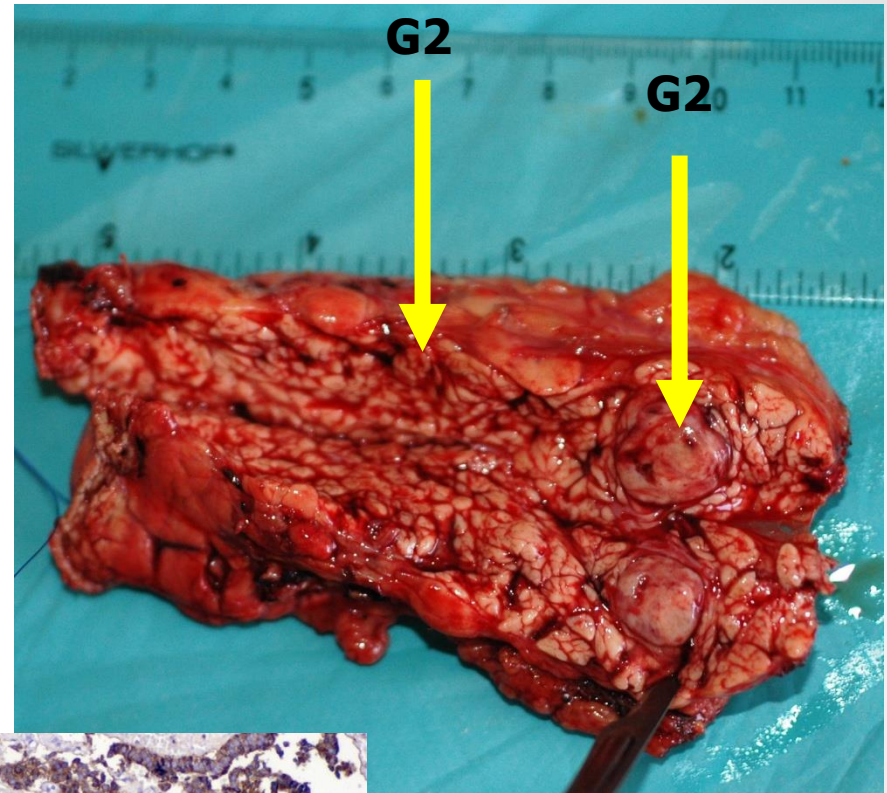
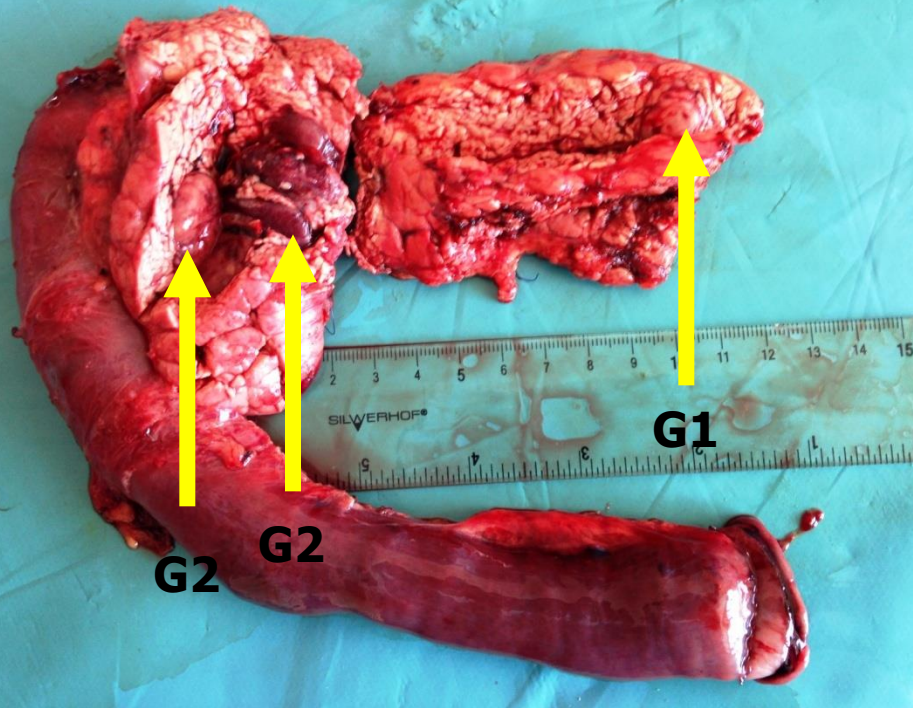
пункция опухоли головки
поджелудочной железы - **НЭО G1**

Наблюдение. КТ через 2 года -
рост опухолей

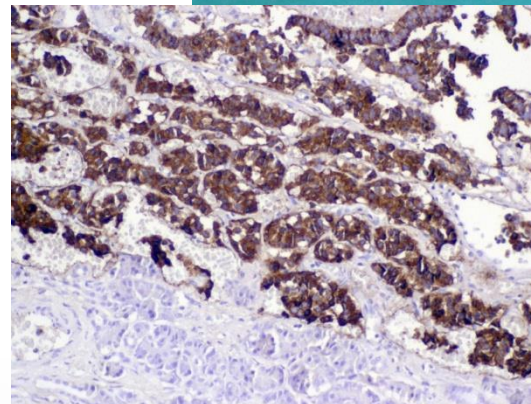
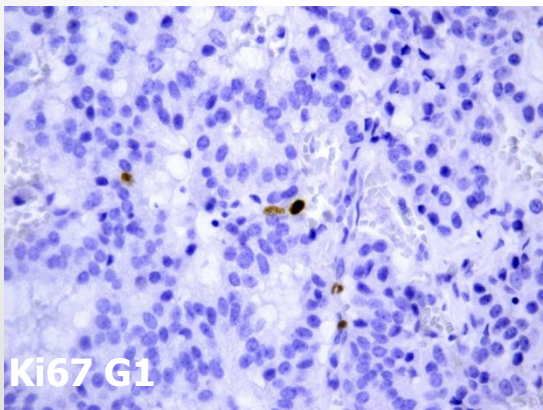
образования в хвосте поджелудочной железы



Учитывая поражение головки, тела и хвоста нейроэндокринными опухолями, а также синдром МЭН-1 выполнена панкреатэктомия



При гистологическом исследовании выявлено 8 НЭО поджелудочной железы



Наблюдение

- 48 месяцев спустя:
- уровень гликемии от 4 до 10 ммоль/л,
- Инсулин 30-40 ЕД
- Креон 100 -200 000 ЕД/сутки
- Трудоспособен

Клиническое наблюдение: опухоль крючковидного отростка после дистальной резекции поджелудочной железы

- Пациентка 55 лет
- в 1998 г. при УЗИ выявлена опухоль хвоста ПЖ
- в 2013 г. верифицирован синдром МЭН-1; выполнена дистальная резекция тела и хвоста поджелудочной железы, спленэктомия, иссечение метастаза левой доли печени, тиреоидэктомия с лимфаденэктомией, удаление 2 паращитовидных желез

Морфологическое исследование

- РР-ома хвоста поджелудочной железы $T_3N_0M_1$, G2,
- метастатическое поражение 3-его сегмента печени,
- папиллярный рак щитовидной железы $T_3N_{1a}M_0$.
- первичный гиперпаратиреоз, гиперплазия паращитовидных желез

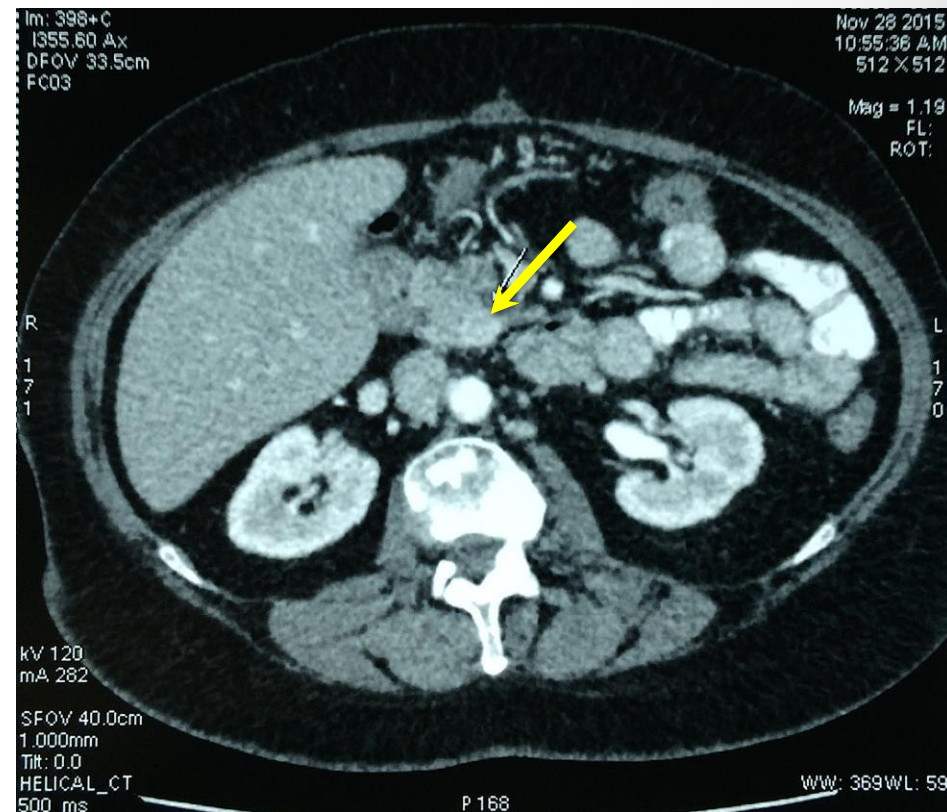


Адъювантная терапия

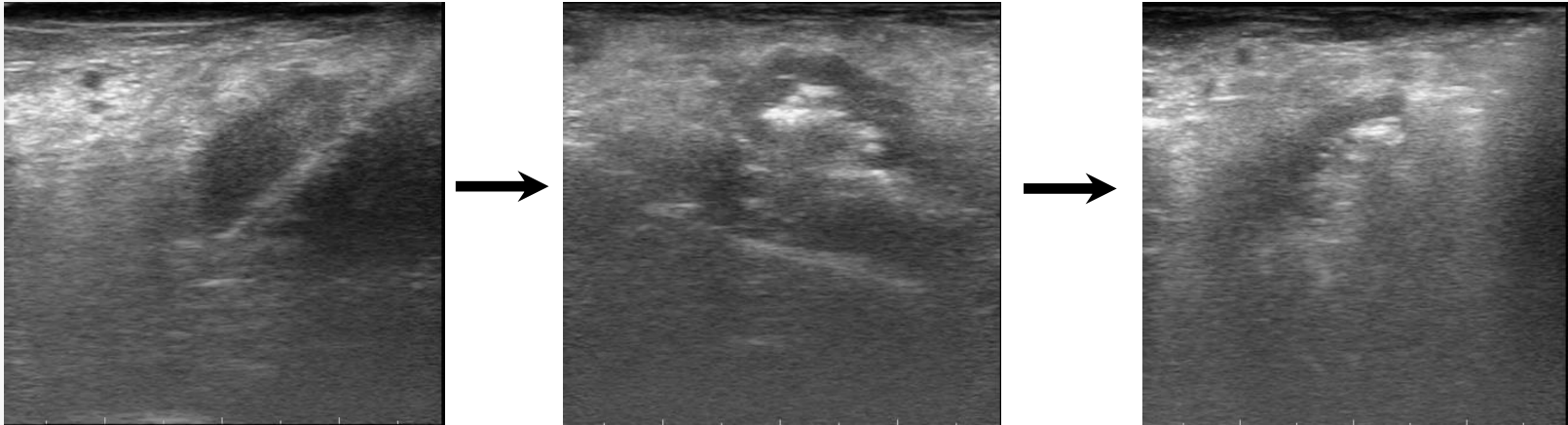
- 2013 г. биотерапия интерфероном 8 мес. с последующей сменой на аналоги соматостатина (октреотид депо 30 мг).
- 07.2014 прогрессия: опухоль головки поджелудочной железы и метастатическое поражение 5 сегмента печени.
- 04.2015 9 курсов системной химиотерапии (араноза)

Клиническое наблюдение: пациентка 55 лет

- Жалобы на приливы жара, сопровождающиеся покраснением лица;
- эпизоды неустойчивого стула
- Стабилизация 6 мес., поддерживающая терапия (октреотид-Депо 30 мг)



Операция: МВА опухоли головки поджелудочной железы, атипичная резекция 5 сегмента печени



ИОУЗИ: в толще ткани головки поджелудочной железы опухоль 17x11 мм. Панкреатический проток расположен в стороне от опухоли.

В пятом сегменте печени: неоднородный участок размером 1.5x2 см с новообразованием в центре диаметром до 8 мм.

исследование: операционный материал

- Высокодифференцированная глюкагон-продуцирующая опухоль поджелудочной железы, G1.
- Метастазы в печень высокодифференцированной РР-омы, G1-2.
- Нельзя исключить, что это две разные опухоли.



Заключение по наблюдению

- Срок наблюдения 60 мес.
- Прогрессии опухолевого роста: метастаз S6 и S7
- Резекция метастазов печени в марте 2018
- Сахарного диабета нет
- «Поддерживающая» терапия октреотид-Депо 30 мг

Для данного пациента:

МВА – альтернатива тотальной
дуоденопанкреатэктомии

Заключение

Цели диагностики при множественных
НЭО поджелудочной железы:

1. Необходима оценка состояния всех органов мишеней для определения оптимального плана лечения
2. Первым этапом необходимо воздействовать на гормонально-активные НЭО или обладающие наибольшим злокачественным потенциалом
3. Прецизионное дооперационное обследование с применением АСЗК позволяет не только выявить все НЭО, но и оценить их функциональную активность

Заключение

Цели **лечения** пациентов при множественных гормонально-активных НЭО поджелудочной железы:

1. Предупреждение местного распространения опухоли и отдаленного метастазирования
2. Купирование (контроль) гормональных проявлений
3. Обеспечение хорошего качества жизни за счет выбора индивидуального плана лечения с применением по возможности органосберегающих вариантов вмешательств