

Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, М.В. Лысанюк

**Рецидив и исход заболевания при нейроэндокринных опухолях –  
насколько достоверны прогностические критерии?**



Кафедра факультетской хирургии им. С.П. Федорова  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

*IV Симпозиум «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ»*

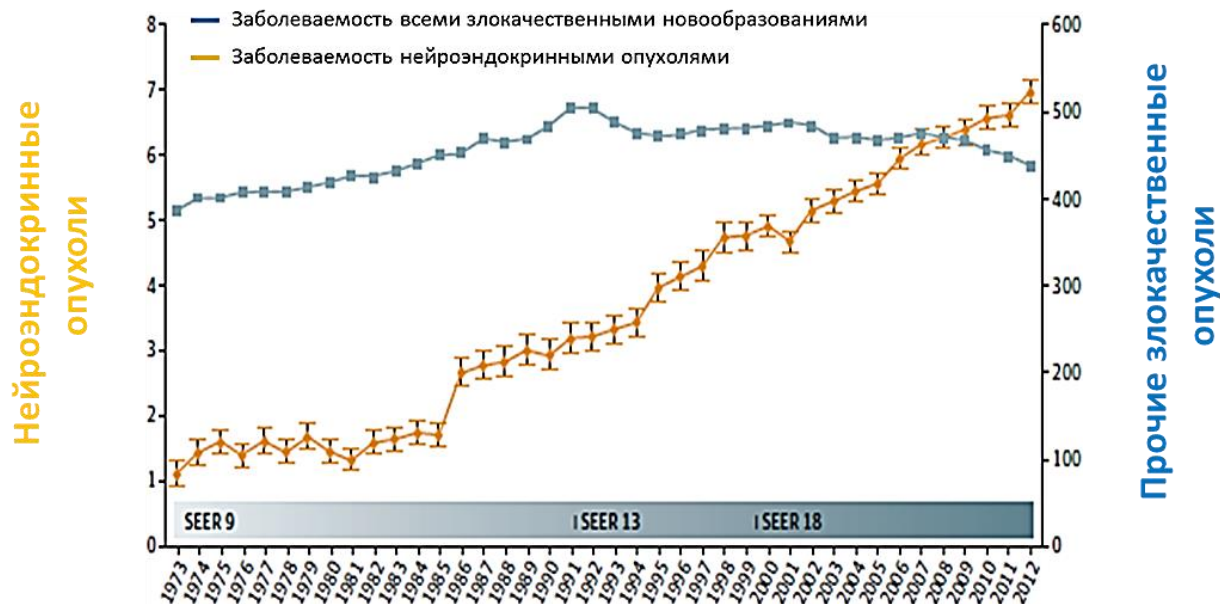
*24 мая 2018г., Геленджик*

# Актуальность

- ▶▶ Выявление НЭО за последние 40 лет увеличилось в 6,5 раз
- ▶▶ Поздняя диагностика заболевания
- ▶▶ Генерализация онкологического процесса отмечается у 40-50% больных
- ▶▶ Трудности стадирования заболевания на момент первичной диагностики
- ▶▶ Благоприятное течение НЭО, которое определяется их биологическими особенностями
- ▶▶ Отсутствие общепризнанных критериев прогноза исходов лечения НЭО

# Эпидемиология НЭО

(заболеваемость на 100 тыс. чел / год)



НЭО – **2 %** в структуре злокачественных опухолей

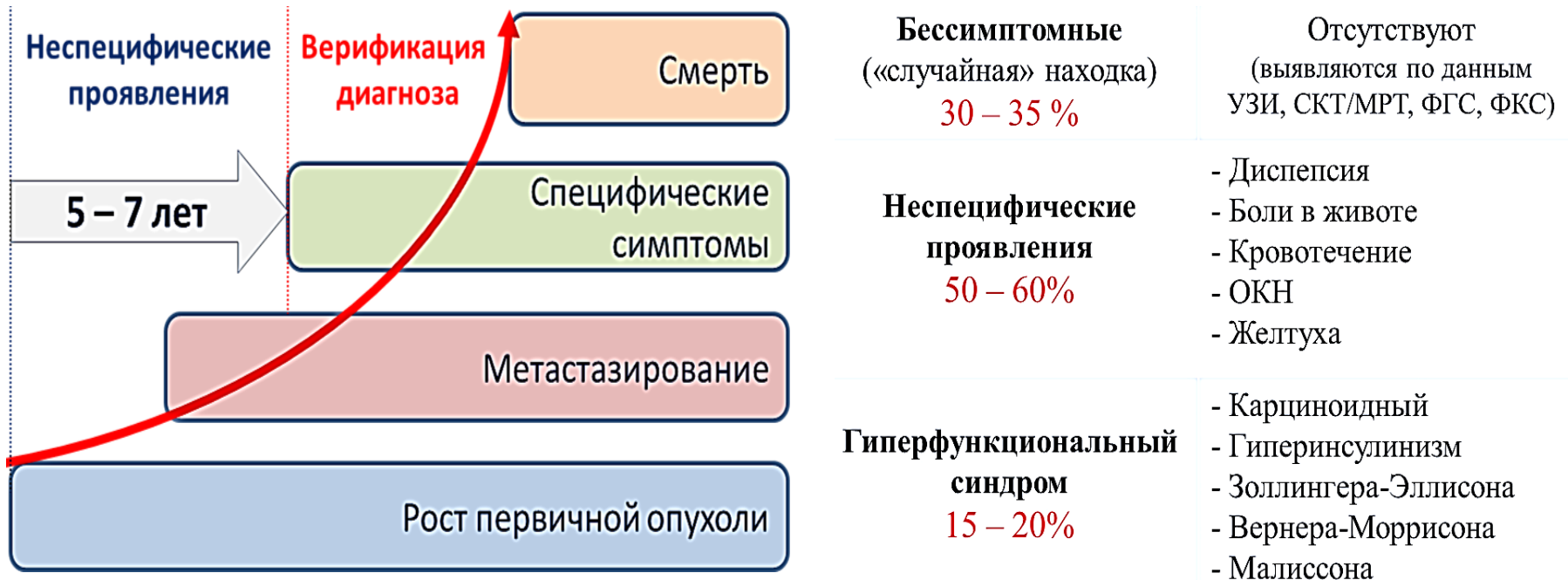
**Расчетный показатель заболеваемости НЭО:**

Российская федерация ~ **12 000 чел.**

Dasari A. et al. JAMA Oncol. 2017; 3(10);

А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018

# Особенности клинических проявлений — основная причина поздней диагностики НЭО



Выявление НЭО зачастую запаздывает на **5 – 7 лет**

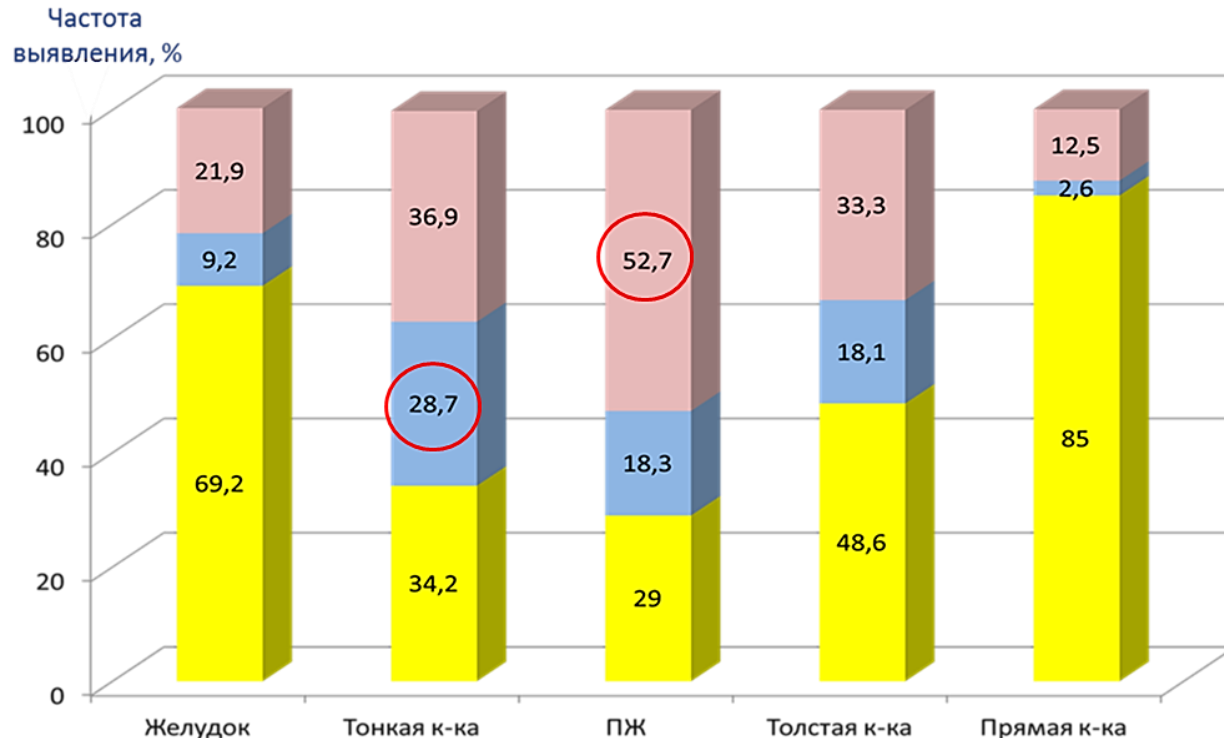
# Генерализованные НЭО – значительная и наиболее сложная группа больных



Ter-Minassian M. et al. Endocr Relat Cancer. 2013; 20(2); Hallet J. et al. Cancer. 2015; 121(4);  
Dasari A. et al. JAMA Oncol. 2017; 3(10)

# Частота и риск метастазирования НЭО

(Канадский канцер-регистр, n = 5619)



Отношение рисков метастазирования (Hazard Ratio)

0,66

1,08

2,23

1,09

0,36



- без метастазов



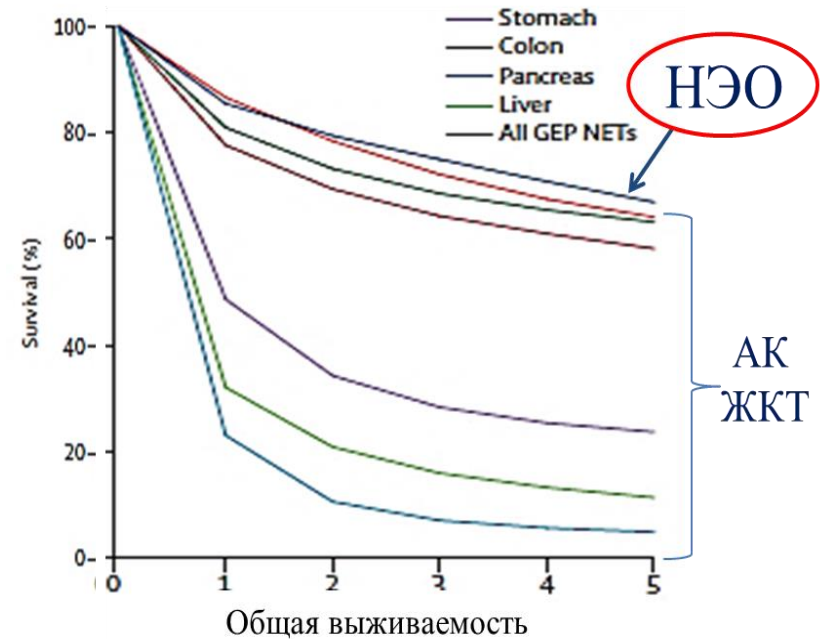
- метастазы на момент первичной диагностики



- метастазы появляются в ходе наблюдения

Hallet J. et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. Cancer. 2015;121(4)

# Особенности генерализованных НЭО



Выживаемость больных НЭО и аденокарциномой органов ЖКТ (АК) с метастатическим поражением печени

# Факторы прогноза течения НЭО

Клинические	Лабораторно-инструментальные	Морфологические
Гендерно-возрастной	<b>Лабораторные:</b> - Опухолевые маркеры - Циркулирующие опухолевые клетки	Grade опухоли
Локализация опухоли		Степень дифференцировки
Функциональная активность	<b>Инструментальные:</b> - Лучевые характеристики опухолей (СКТ, Радиоизотопные)	Экспрессия опухолевых белков в клетках НЭО ПЖ: СК-19, KIT, TP53, Rb1, KRAS
Стадия заболевания (TNM)		

Ekeblad S. et al. Clin Cancer Res. 2008; 14(23); Fischer L. et al. Br J Surg. 2014 Oct;101(11); Konukiewitz B. et al. Mod Pathol. 2017; 30(4); Yang Z. et. al. Am J Surg Pathol. 2017; 41(7)



# Клинические факторы

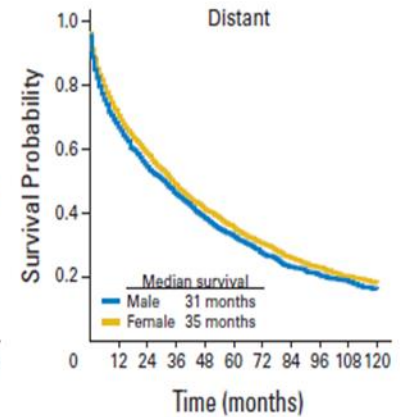
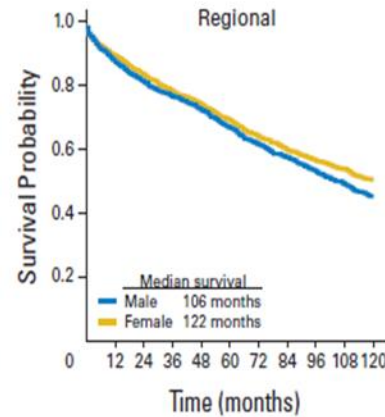
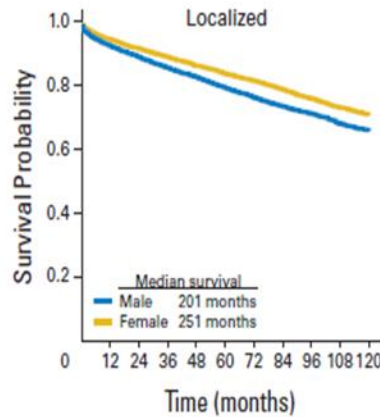
## Гендерно-возрастной:

**Пол:**

**Выживаемость:**

Ж > М

( $p > 0,05$ )

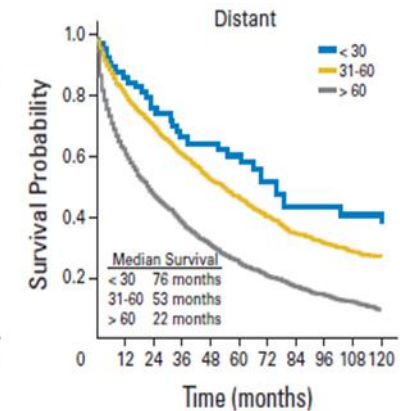
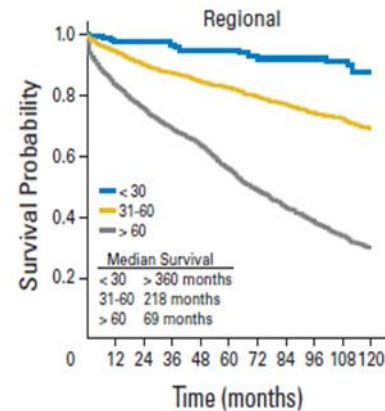
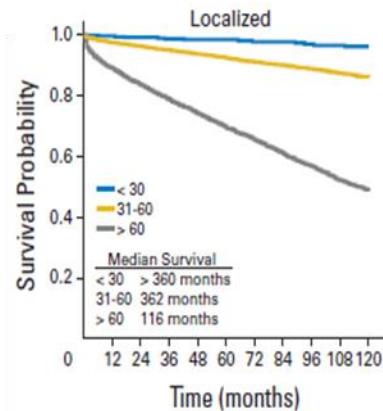


**Возраст:**

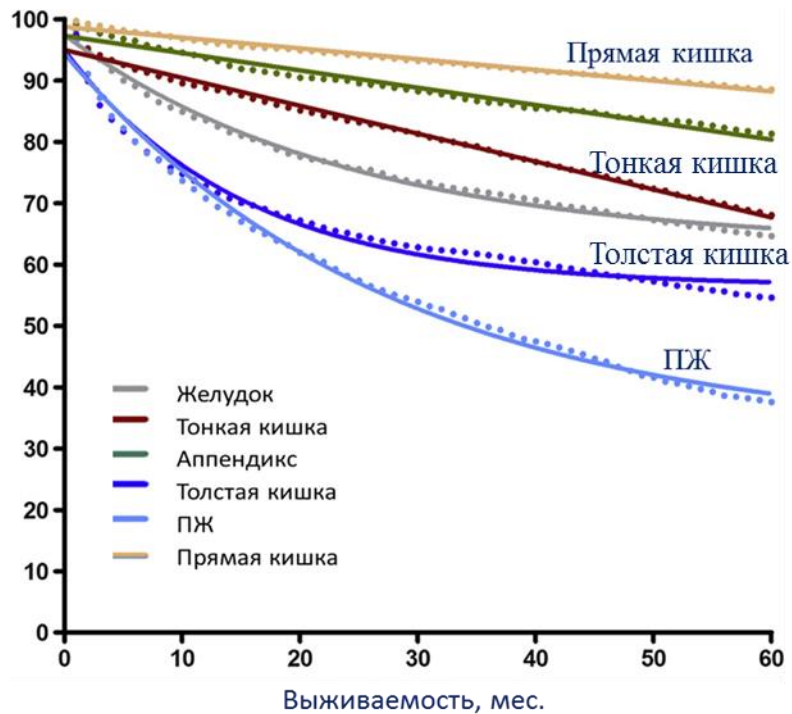
**Выживаемость:**

>..50...55...60...

( $p < 0,05$ )

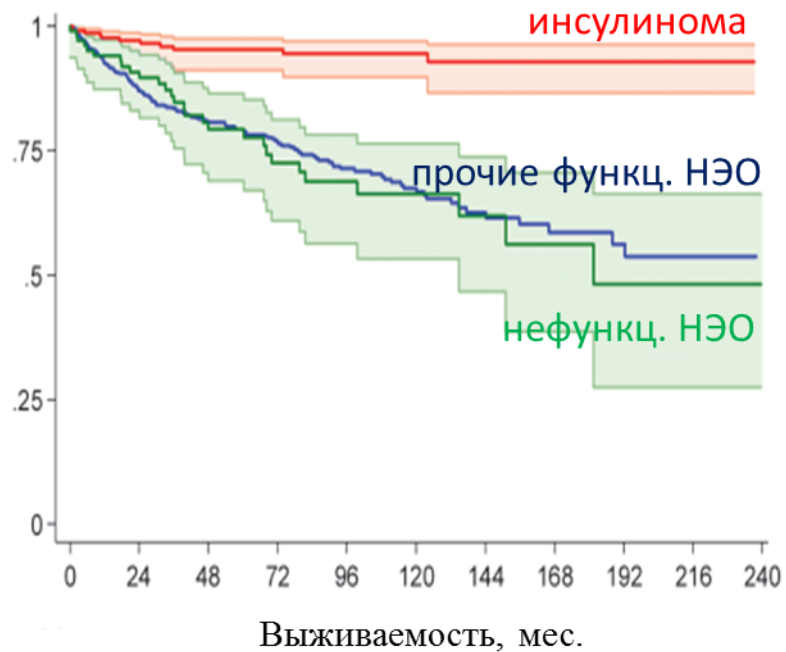


## Локализация НЭО:

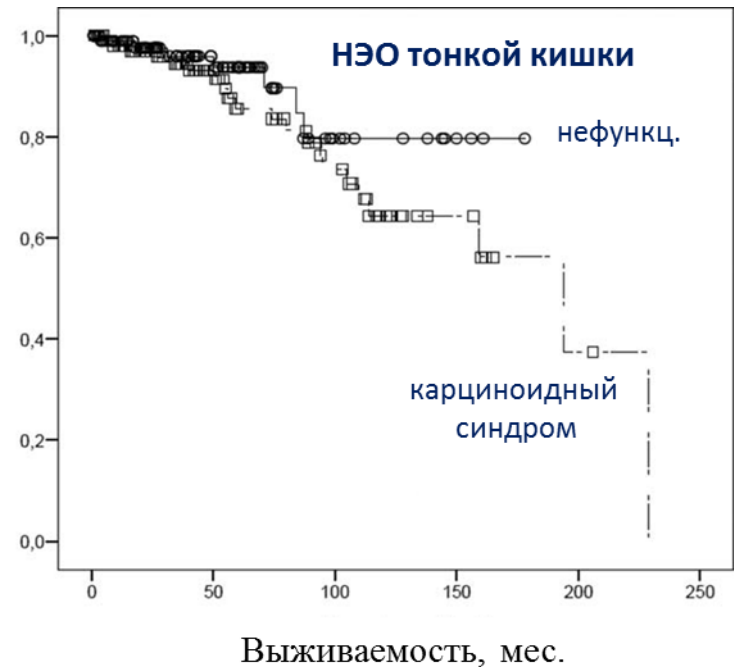


Локализация НЭО	5-летняя выживаемость (%)
Прямая кишка	88,5
Аппендикс	81,3
Тонкая кишка	68,1
Желудок	64,1
Толстая кишка	54,6
ПЖ	37,6

## Функциональная активность НЭО:



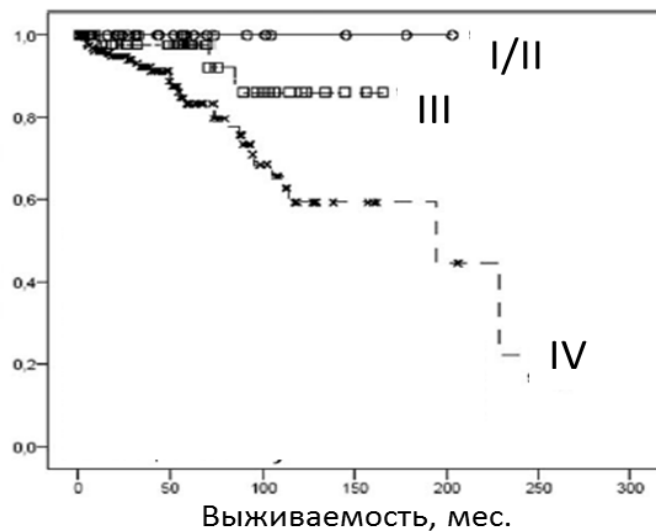
инсулинома > прочие функ. НЭО,  
неф. НЭО  
( $p < 0,05$ )



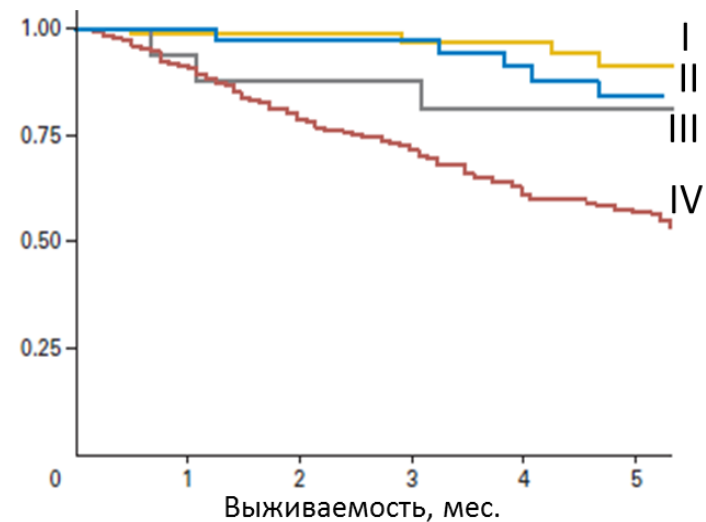
НЭО без КС > НЭО с КС  
( $p > 0,05$ )

## Стадия заболевания (TNM):

### НЭО желудочно-кишечного тракта



### НЭО поджелудочной железы

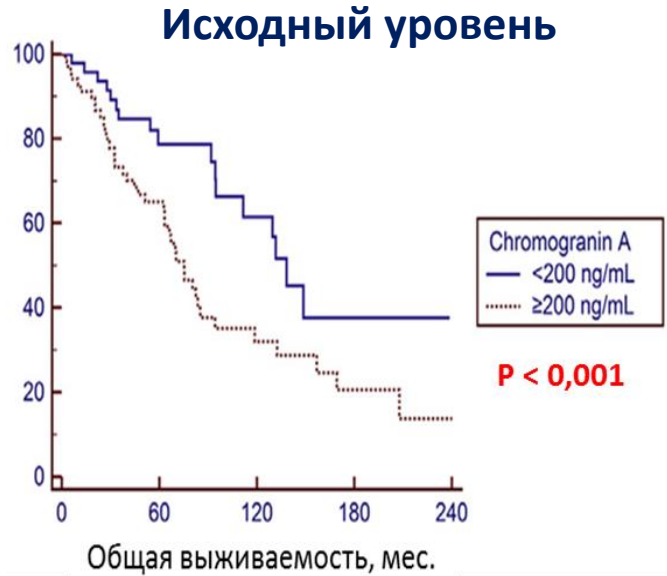


Общая выживаемость:  
I/II ст. > III ст. > IV ст.

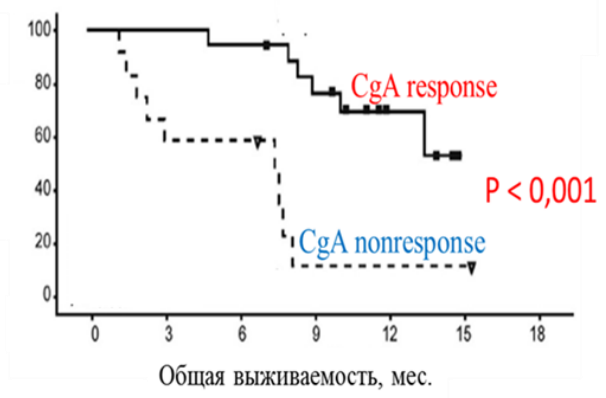
$P < 0,05$

# Лабораторно-инструментальные факторы

## Хромогранин-А



## Динамика на фоне лечения



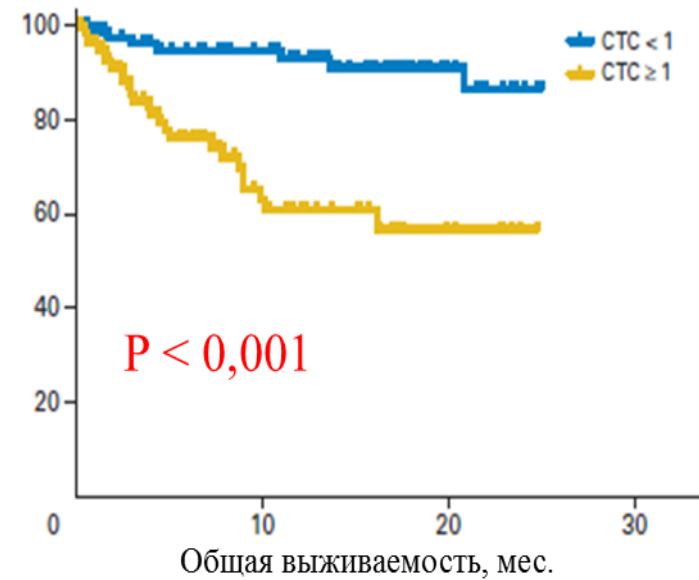
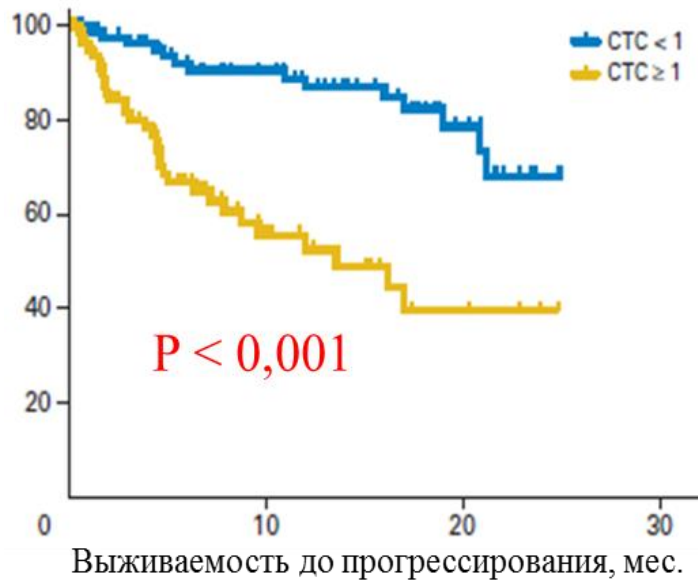
**CgA response** – снижение ХГА > 30...50...80%  
**CgA nonresponse** – отсутствие снижения ХГА

Jensen K.H. et al. Scand. J. Gastroenterol. 2013; 48(1); Citterio D. et al. Eur. J. Surg. Oncol. 2017; 43(2)

**Прогностическое значение ХГ-А ограничено**  
зависимостью уровня маркёра от ряда факторов и  
сопутствующих патологических состояний

Oberg K. et al. Endocr. Connect. 2016; 5(5); Marotta V. et al. Endocr. Relat. Cancer. 2018; 25(1)

## Циркулирующие опухолевые клетки (СТС)



Khan M.S. et al. J. Clin. Oncol. 2013; 31(3)

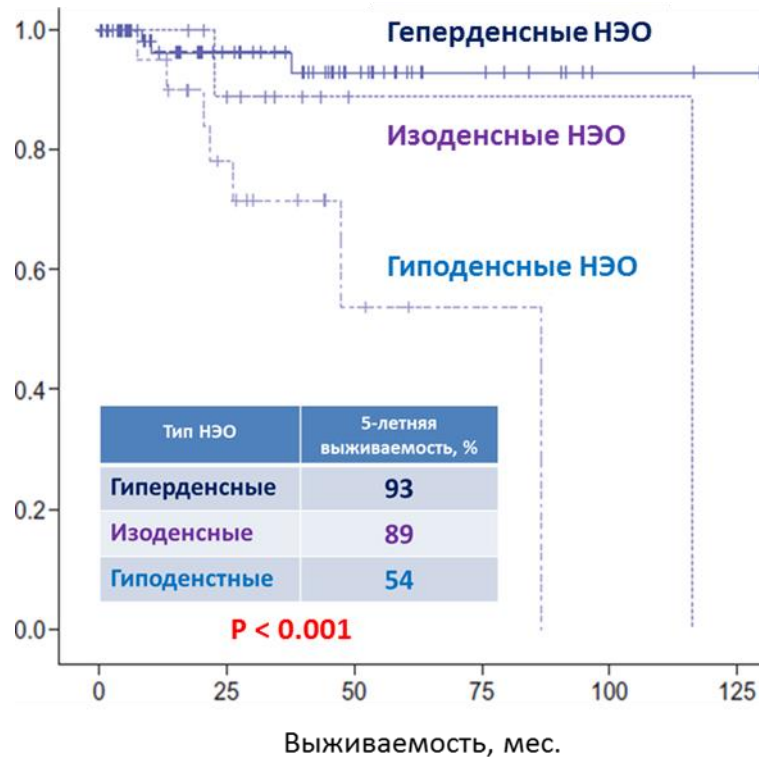
---

Чувствительность СТС в диагностике НЭО – 33 - 49%  
что не позволяет рекомендовать их для рутинного применения

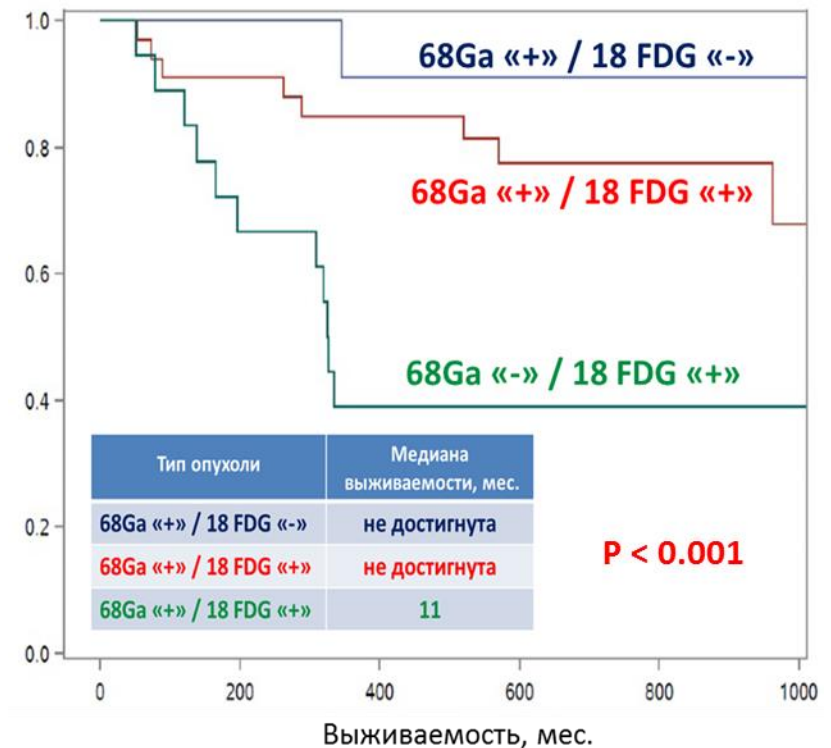
Oberg K. et al. Lancet Oncol. 2015; 16(9)

## Лучевые характеристики опухолей:

### СКТ



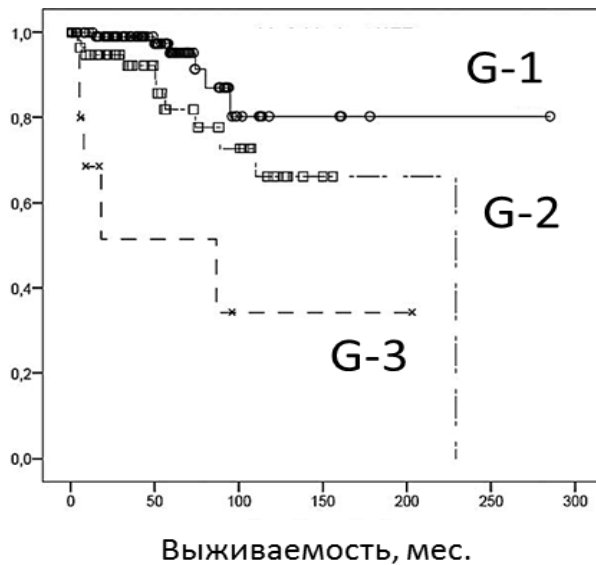
### Сочетанная радиоизотопная диагностика: ПЭТ/КТ $^{68}\text{Ga}$ + ПЭТ/КТ $^{18}\text{F}$ ФДГ



# Морфологические факторы

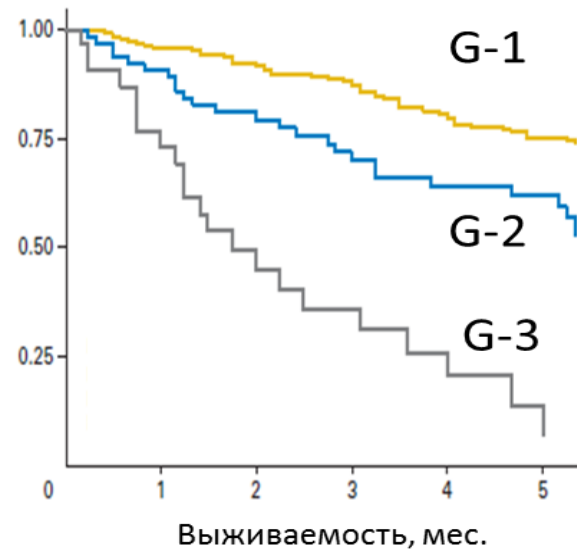
## Grade опухоли:

### НЭО желудочно-кишечного тракта



**G1-2 > G3 (p < 0,05)**

### НЭО поджелудочной железы



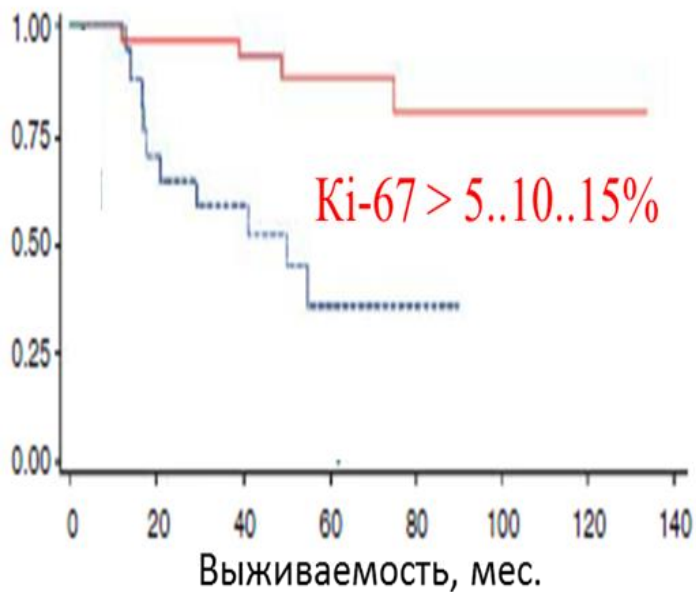
**G1 > G2 > G3 (p < 0,05)**

Jann H. et al. Cancer. 2011; 117; Strosberg J.R. et al. J Clin Oncol. 2011; 29;  
Kim B.S. et al. Medicine. 2015; 94(44)

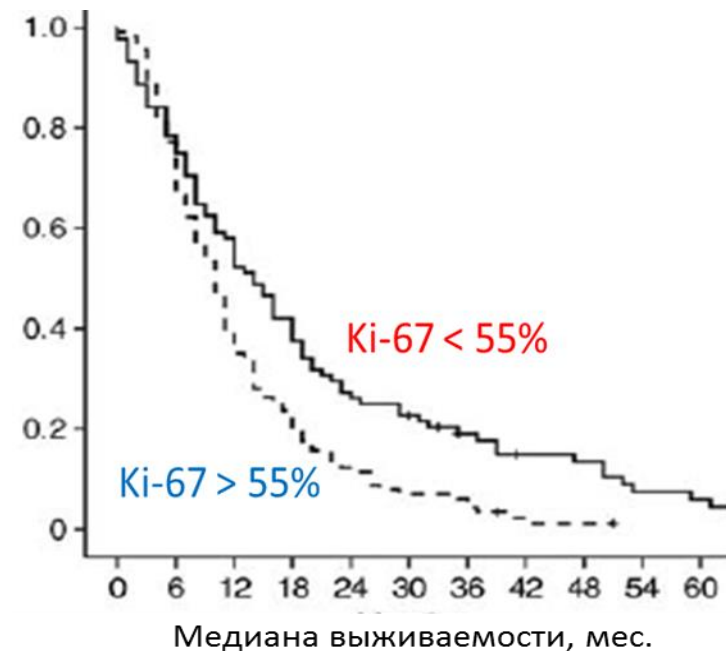


## Опухоли Grade-2 и Grade-3 – новообразования с широким диапазоном злокачественности

НЭО Grade-2



НЭК Grade-3

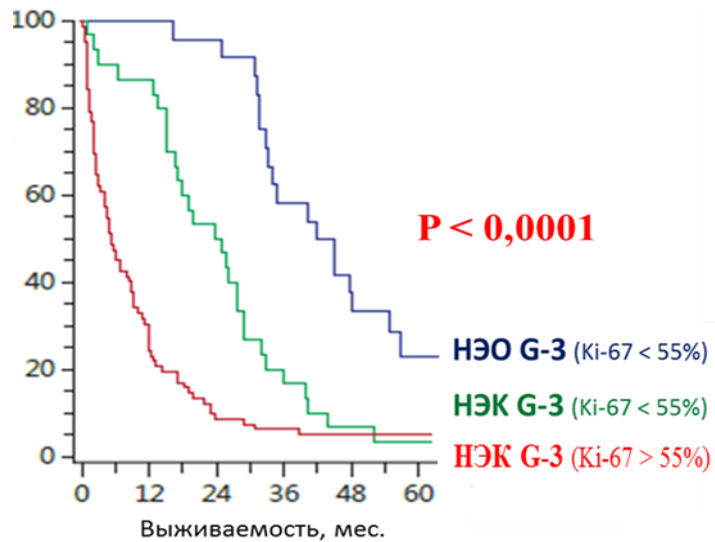


Hentic O. et al. Endocrine-Related Cancer. 2011; 18; Lee L. et al. J. Journal Clin. Oncol. 2015; 45;  
Richards-Taylor S. et al. J. Clin. Pathol. 2016; 69(7);

## Дифференцировка опухолей:

### Grade-3

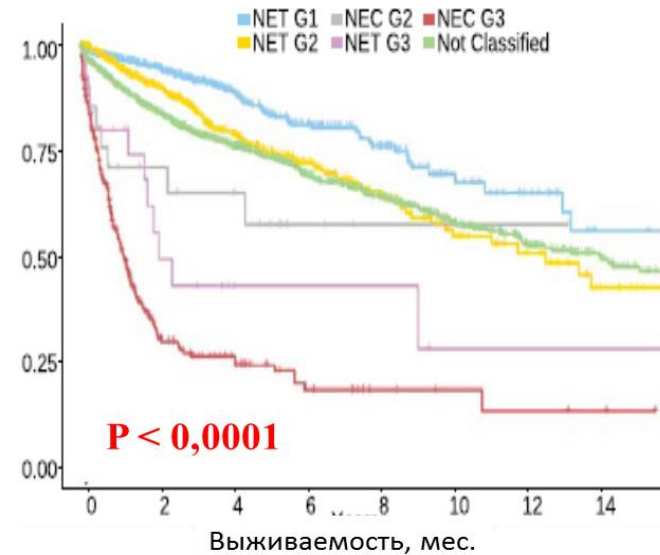
высокодифференц. НЭО G-3 / низкодифференц. НЭК G-3



Тип опухоли Grade-3	Общая выживаемость, мес.
НЭО G-3 (Ki-67 < 55%)	36,9
НЭК G-3 (Ki-67 < 55%)	4,1
НЭК G-3 (Ki-67 > 55%)	3,8

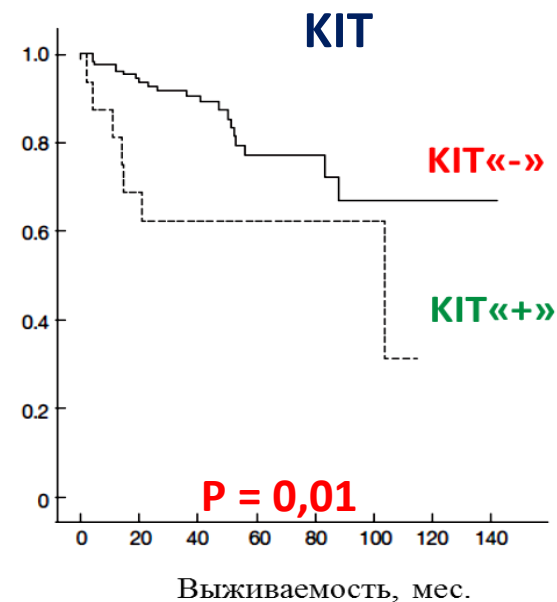
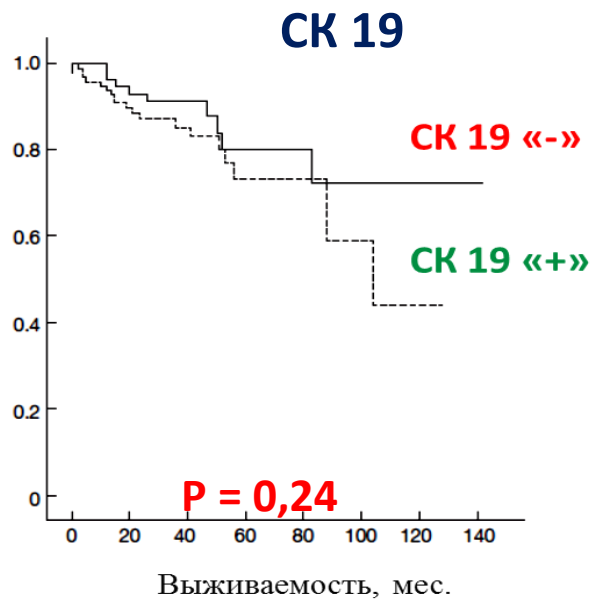
### Grade-2

высокодифференц. НЭО G-2 / низкодифференц. НЭК G-2



Тип опухоли	5-летняя выживаемость, %
НЭО G-2	75,5
НЭК G-2	58,2
НЭО G-3	43,7
НЭК G-3	25,4

## Экспрессия опухолевых белков в клетках НЭО ПЖ:



Han X. et al. Tumour Biol. 2013; 34(5); Son E.M. et al. J. Pathol. Transl. Med. 2015; 49(1)

---

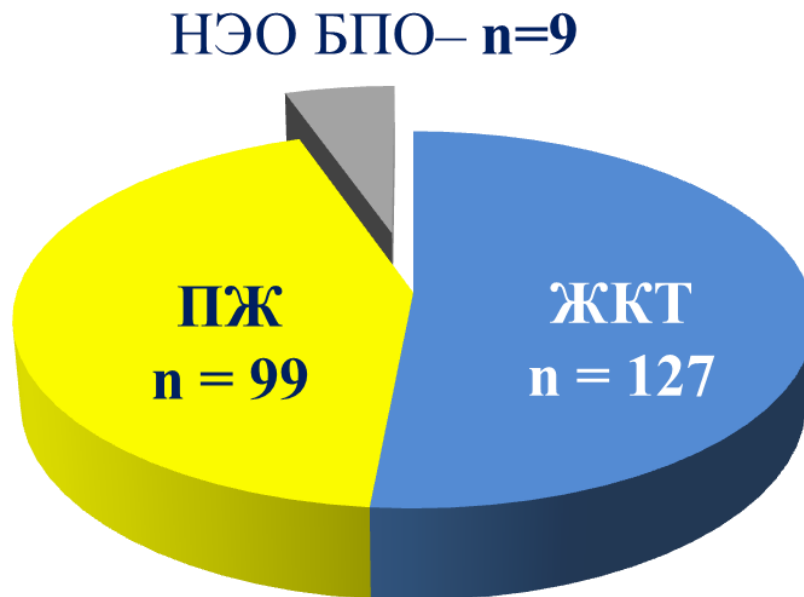
## Негативные предикторы прогноза течения НЭО ПЖ:

**TP53, Rb1, KRAS**

Hijioka S. et al. Clin. Cancer. Res. 2017; 23(16); Konukiewitz B. et al. Mod Pathol. 2017; 30(4)



# Характеристика обследованных больных (n=235)

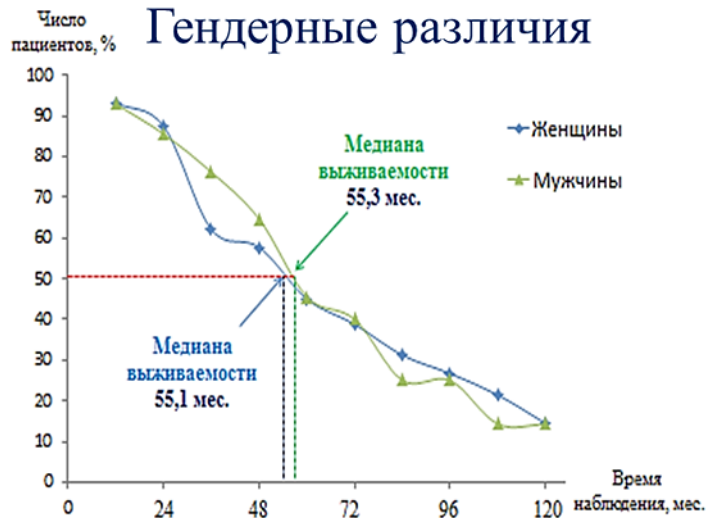


НЭО ПЖ	Число больных, n (%)
<b>Функционирующие:</b>	<b>58 (24,7)</b>
- инсулинома	44 (18,7)
- гастринома	9 (3,8)
- редкие	5 (2,1)
<b>Нефункционирующие</b>	<b>41 (17,5)</b>

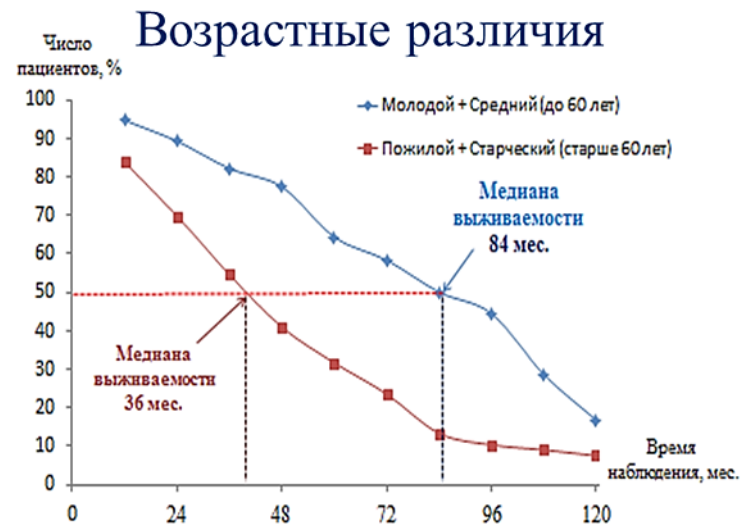
НЭО ЖКТ	Число больных, n (%)
<b>Желудок</b>	<b>53 (24,3)</b>
<b>ДПК</b>	<b>10 (4,3)</b>
<b>Тонкая к-ка</b>	<b>39 (16,6)</b>
<b>Толстая, прямая к-ка</b>	<b>21 (8,9)</b>

Основные клиничко-морфологические критерии	Число пациентов, %
Пол:           - женский - мужской	60,2 39,9
Возраст (лет): - молодой (25-44) (ВОЗ, 2015)    - средний (45-60) - пожилой (60-75) - старческий (75-90)	15,9 40,9 36,4 6,8 <hr style="width: 100%;"/> 58,2 ± 3,9 лет
Grade (Ki-67): - G-1 - G-2 - G-3	46,9 42,8 10,3
Стадия TNM (AJCC/UICC, 2009) : - I - II - III - IV	42,6 13,9 10,8 32,7

# Клинические факторы прогноза



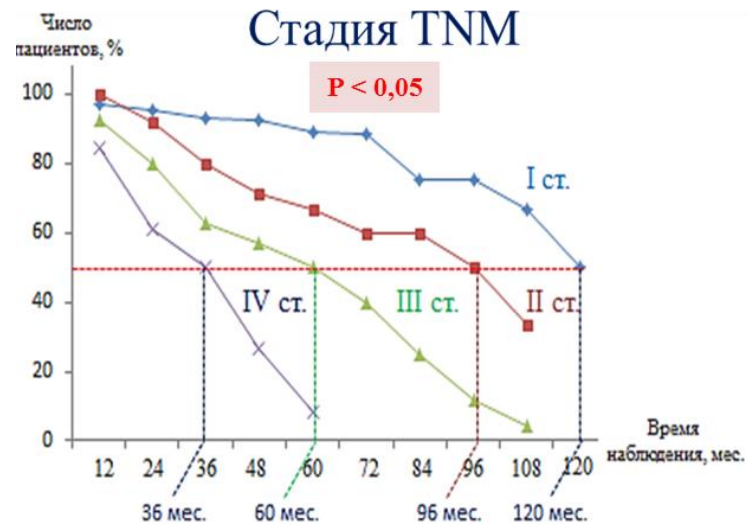
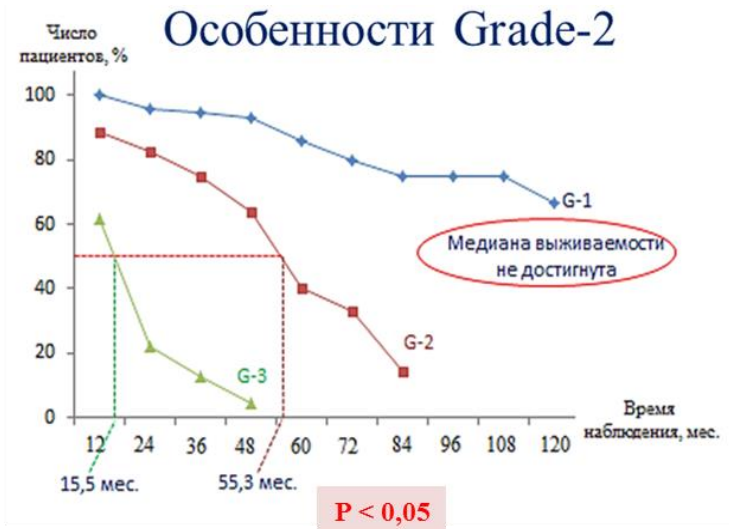
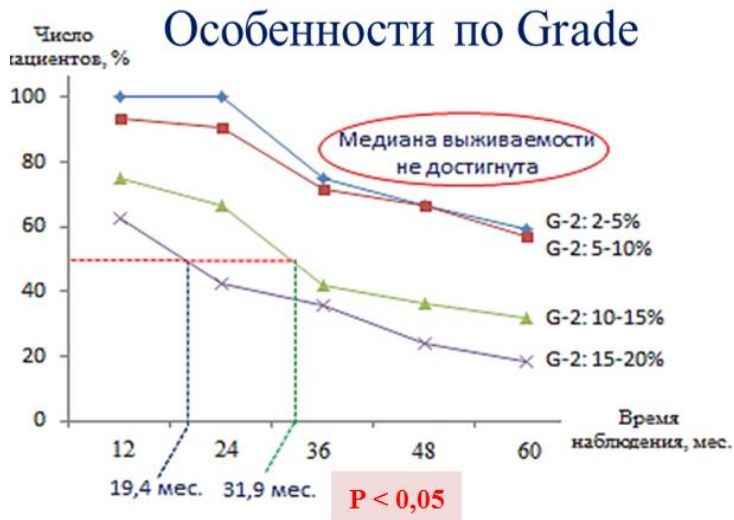
$P > 0,05$



$P < 0,05$

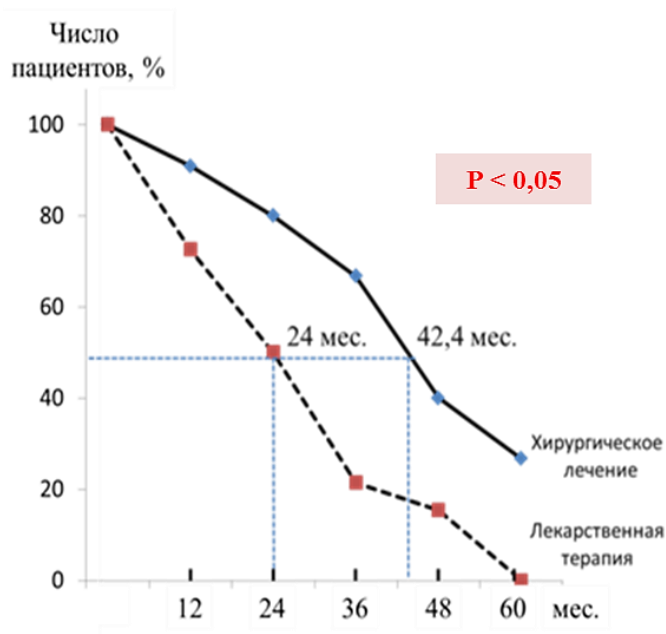


# Морфологические факторы прогноза

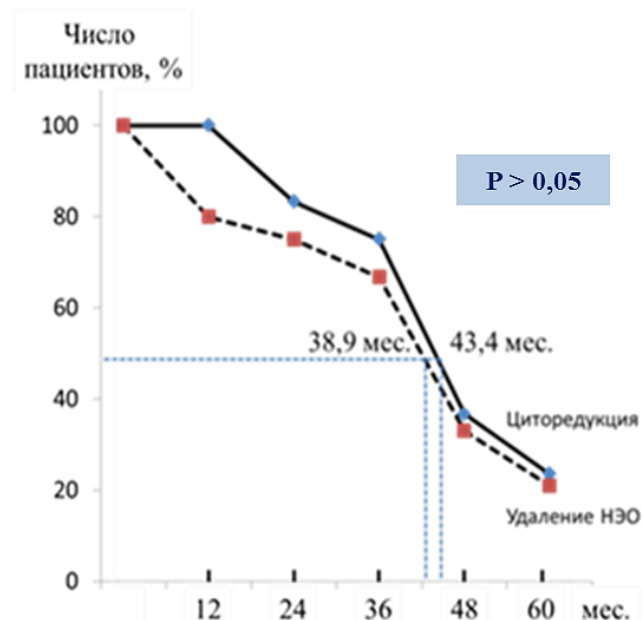




# Выживаемость больных генерализованными НЭО

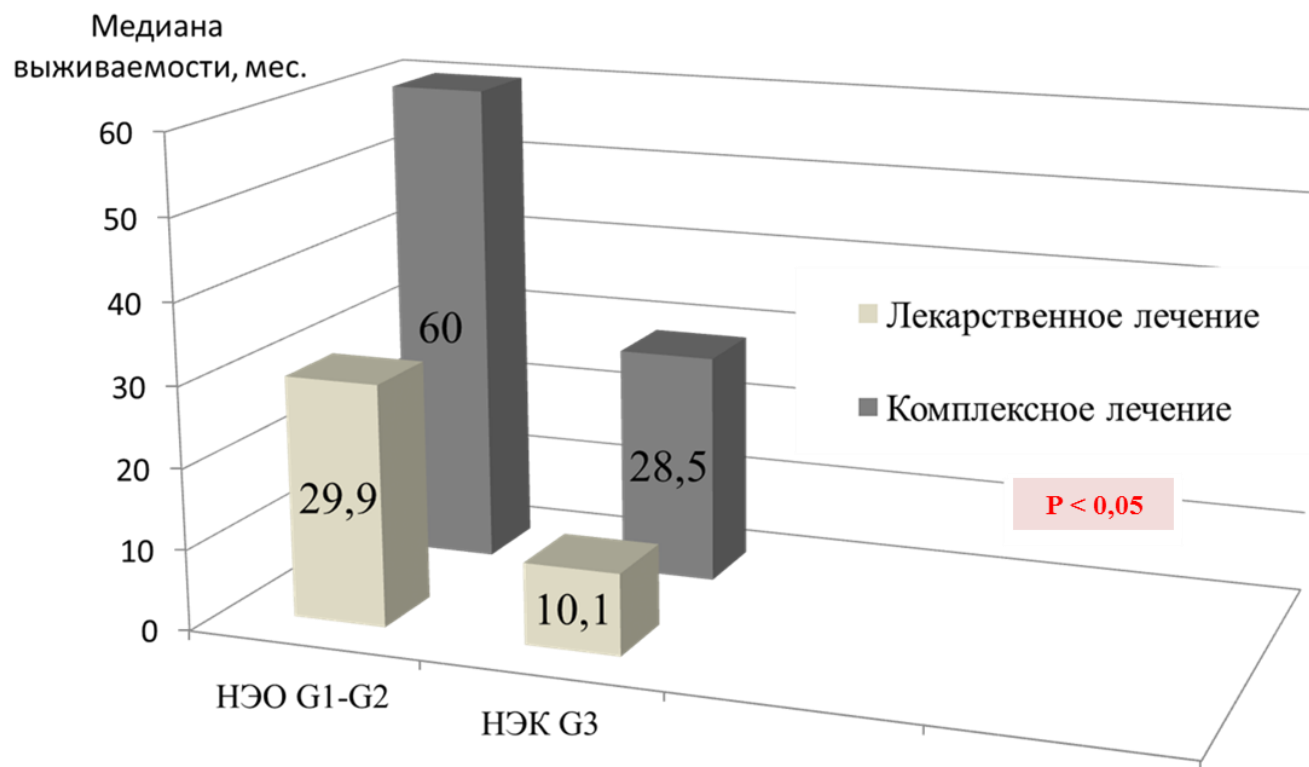


Метод лечения	Медиана выживаемости, мес.
Хирургическое лечение	42,4
Лекарственная терапия	24



Метод лечения	Медиана выживаемости, мес.
Циторедукция	43,4
Удаление НЭО	38,9

# Значение комплексного лечения у больных НЭО



# Достоверные критерии прогноза течения НЭО

Благоприятные	Неблагоприятные
<b>Возраст</b>	
< 60 лет	> 60 лет
<b>Локализация опухоли</b>	
Желудок, Тонкая к-ка	ПЖ, Толстая к-ка
<b>Grade опухоли</b>	
G-1, G-2 < 10%	G-2 > 10%, G-3
<b>Стадия заболевания</b>	
I – II ст.	III – IV ст.
<b>Первичная опухоль</b>	
Первичная НЭО удалена	Наличие первичной НЭО



Определение тактики лечения больных НЭО

# Возможности практического применения прогностических критериев

- ▶▶ Периоперационная лекарственная терапия у больных местно-распространенными НЭО
- ▶▶ Адьювантная лекарственная терапия у больных генерализованными НЭО после радикального хирургического лечения
- ▶▶ Комплексное лечение больных нерезектабельными генерализованными НЭО

## Заключение

Рецидив и неблагоприятный исход заболевания достоверно доказаны установленными прогностическими критериями.

Без детализации и оценки статистической достоверности предложенных критериев невозможно говорить о реальном прогнозе течения НЭО.

Необходимы мультицентровые исследования, позволяющие уточнить критерии прогноза заболевания на основании их практического применения.



**БЛАГОДАРЮ  
ЗА ВНИМАНИЕ!**

**Контактная информация:**

Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Тел/факс: (812) 329-71-43; [www.vmeda.org](http://www.vmeda.org)

Кафедра и клиника факультетской хирургии им. С.П. Федорова  
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова