



**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

имени И.М. СЕЧЕНОВА

**КЛИНИКА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ
ХИРУРГИИ
имени Н.Н. БУРДЕНКО**



Директор –
академик РАН,
профессор
А.Ф. Черноусов



***Комплексный подход к лечению
нейроэндокринных опухолей
поджелудочной железы***

**Егоров А.В., Кондрашин С.А., Мусаев Г.Х., Васильев И.А.,
Фоминых Е.В., Парнова В.А., Гуревич Л.Е.**

Москва, 2018

Актуальность (1).

- Частота НЭО ГПОД 28-30 на 1 млн. населения.
- В России ежегодно НЭО ГПОД - 2000-2500.
- Злокачественный потенциал НЭО – 100%.
- Интраоперационно опухоль не обнаружена – 5-10%

Source: US SEER database. Adapted with permission from Yao JC, et al. *J Clin Oncol.* 2008 26:3063-3072.

Egorov AV, Musaev GK, Kondrashin SA, Khorobrykh TV, Anisimova OV, Parnova VA. [Prognostic factors of the immediate results of surgical treatment of organic hyperinsulinism]. *Khirurgiia (Mosk).* 2011;(6):60-5. Russian. PubMed PMID:21716222

Актуальность (2).

- Единственный радикальный метод лечения – хирургический
- Комбинированное лечение -50-70%
- Частота п/о осложнений 20-50%
- П/о летальность 0-3,7%.

Tsang YP, Lang BH, Shek TW. Assessing the short- and long-term outcomes after resection of benign insulinoma. ANZ J Surg. 2014 Oct 23. doi: 10.1111/ans.12891. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25345822.

Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, Partelli S, Balzano G, Pederzoli P, Di Carlo V, Falconi M. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. Arch Surg. 2012 Mar;147(3):261-6. doi: 10.1001/archsurg.2011.1843. PubMed PMID: 22430908.

Система градации НЭО поджелудочной железы

Определение GRADE

WHO 2017

Высокодифференцированные НЭО

Нейроэндокринная опухоль (NET) G1

Нейроэндокринная опухоль (NET) G2

Нейроэндокринная опухоль (NET) G3

Индекс Ki67

<3%

3-20%

>20%

Митотич. индекс

<2/10HPF

2-20/10HPF

>20/10HPF

Низкодифференцированные НЭН

Нейроэндокринная карцинома (NEC) G3

Мелкоклеточный тип

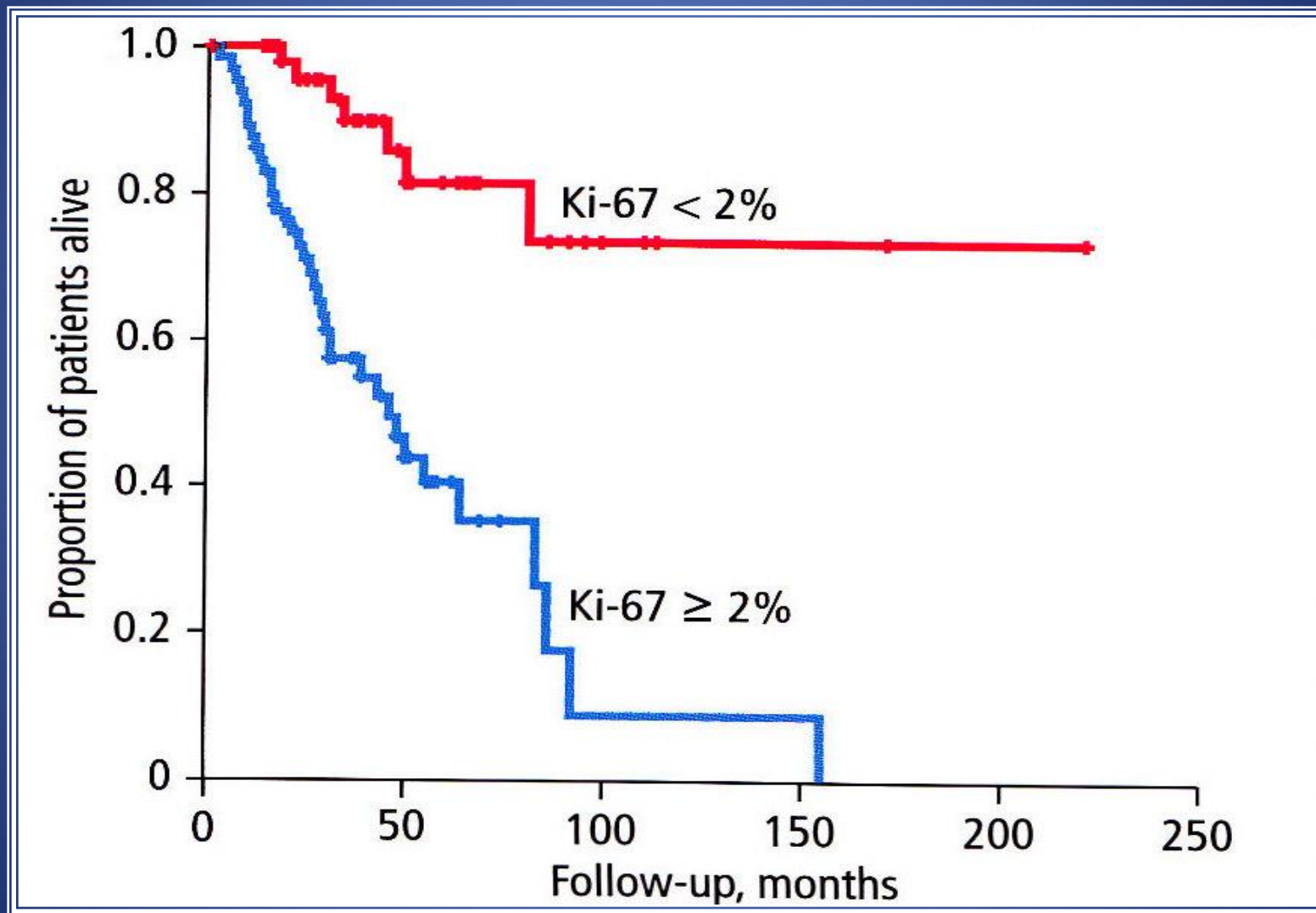
Крупноклеточный тип

>20%

>20/10HPF

Смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные неоплазии (MiNEN)

Значение индекса пролиферации Ki67 при прогнозировании выживания пациентов с НЭО



Доброкачественных НЭО не
существует!

Доброкачественные?: без mts,
ангиоинвазии и прорастания в
окружающие органы и ткани.

Злокачественный потенциал –
даже при Grade 1

Основные проблемы диагностики и лечения НЭО ПЖ

- Дифференциальная диагностика нефункционирующих НЭО с аденокарциномой или другими опухолями.
- Синдромный диагноз при функционирующих НЭО: клинический (*хирурги, эндокринологи, гастроэнтерологи, онкологи, дерматологи, неврологи и психиатры*) + лабораторная диагностика.
- Топическая диагностика.
- Исключение синдрома МЭН.
- Морфологическая диагностика.
 - Выбор метода лечения:
 - - хирургическое лечение (традиционное, минимальноинвазивное, циторедуктивное);
 - - био-, химиотерапия;
 - - комбинированное лечение.

Факторы влияющие на характер и объем оперативного вмешательства.

1. Установленный синдромальный и топический диагноз.
2. Синдром множественной эндокринной неоплазии.
3. Возможность проведения интраоперационного УЗИ, трансиллюминации, лапароскопических и робот-ассистированных вмешательств .
4. Локализация опухоли и ее отношение к крупным сосудистым и протоковым структурам.
5. Наличие отдаленных метастазов и инвазия опухоли в окружающие структуры.
6. Опыт операционной бригады.

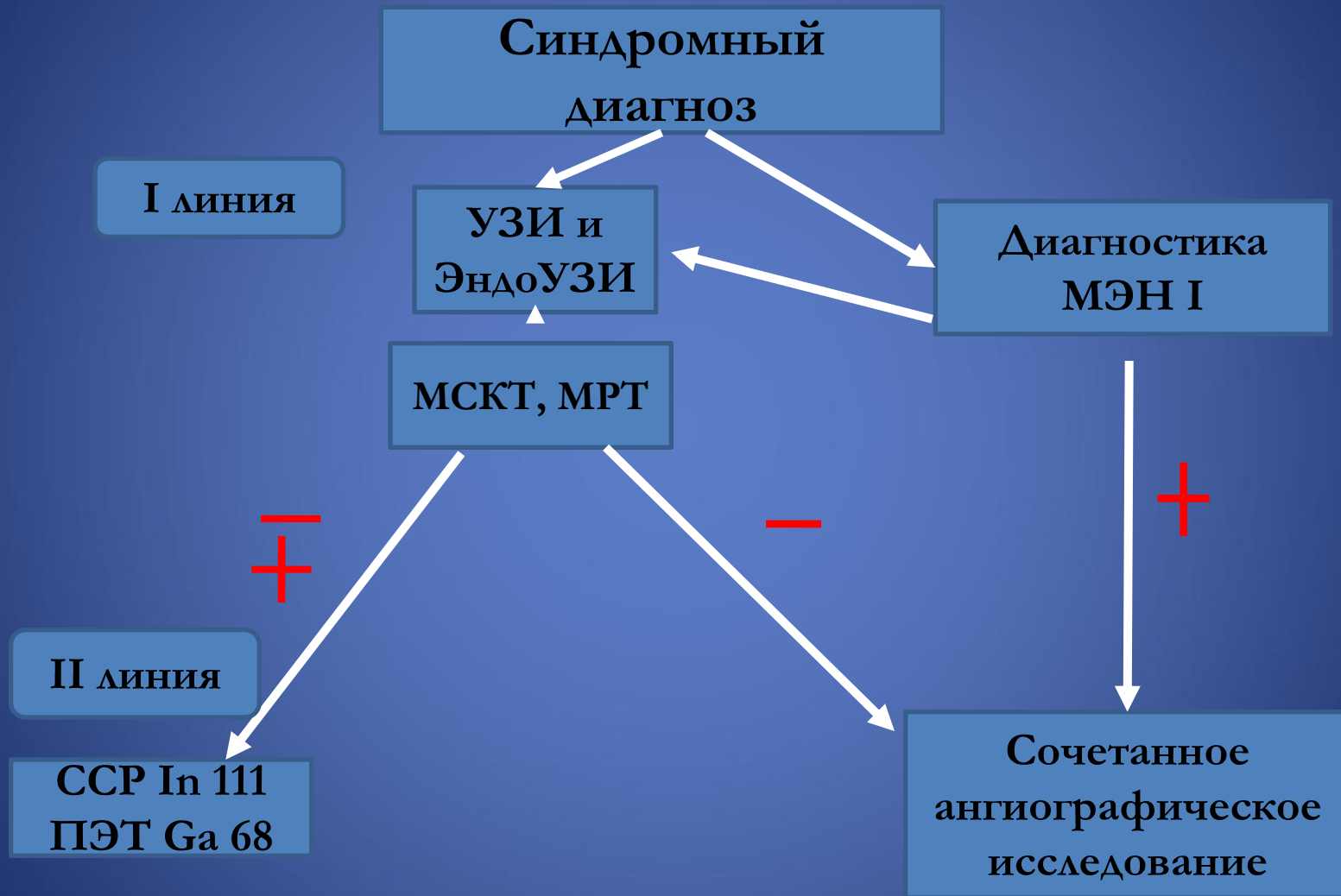
**В КФХ им. Н.Н. Бурденко ПМГМУ им.
И.М. Сеченова находились на лечении 425
пациента с НЭО ПЖ .**

- Нефункционалирующие – 67 (16%)
- Гормонально-активные – 358 (84%)
 - Инсулиномы- 292
 - Гастриномы -60
 - ВИПомы -3
 - Глюкагономы -2
- МЭН1 -63 (15%)

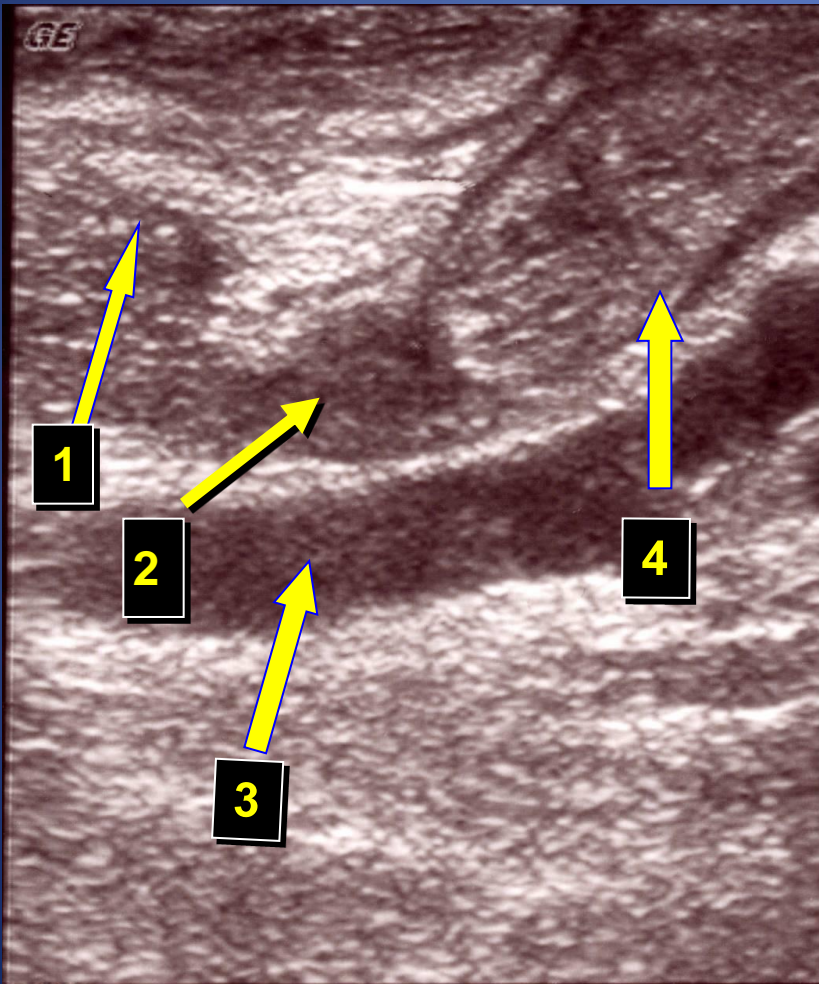
Характеристика больных.

- Злокачественные (ангиоинвазия, прорастание в окружающие ткани, метастазы) – 108 (25%).
- Отдаленные метастазы – 54 (50%).
- Grade 2 с Ki67 > 3 - 20%

Алгоритм дооперационной топической диагностики в КФХ (чувствительность 95,4%).



ИОУЗИ



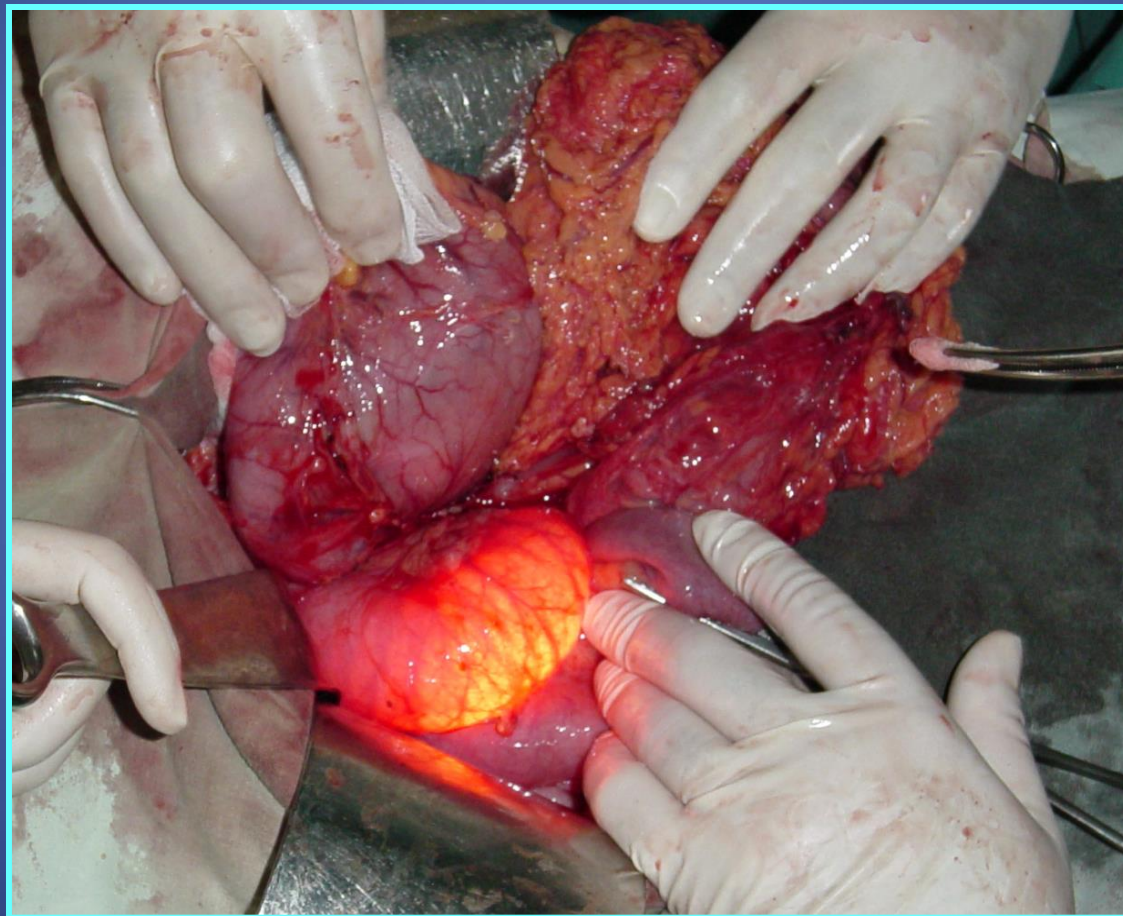
1 - ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

2 - ГАСТРИНОМА (5 ММ)

3 - НИЖНЯЯ ПОЛАЯ ВЕНА

**4 - ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ
КИШКА**

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ТРАНСИЛЛЮМИНАЦИЯ



НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИОУЗИ.

- **БЕЗ ИОУЗИ - 15% ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОШИБОК**
- **В 96% - ВЫЯВЛЕНИЕ ВСЕХ ОПУХОЛЕЙ**
- **В 80% ИСКЛЮЧЕНИЕ ОПУХОЛИ ПРИ НЕЗИДИОБЛАСТОЗЕ**
- **В 22% ИЗМЕНЯЕТ ХИРУРГИЧЕСКУЮ ТАКТИКУ ; В 45% ОПРЕДЕЛЯЕТ ДОСТУП ДЛЯ ЭНУКЛЕАЦИИ ИНСУЛИНОМЫ ГОЛОВКИ ПЖ, СЛЕДОВАТЕЛЬНО СНИЖАЕТСЯ ЧАСТОТА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (на 16,8%)**

ДООПЕРАЦИОННАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА.

Метод- пункционная биопсия под УЗИ или ЭндоУЗИ.

НЕТ

- Гормонально-активные опухоли
- Резектабельные НЭО >2 см

ДА (?)

- Нерезектабельные опухоли или требующие расширенных вмешательств
- Новообразования < 2см при неоднозначном диагнозе
- Множественные опухоли в рамках МЭН.

Характеристика методов лечения.

- Хирургическое (радикальное? + циторедуктивная) – 345
- Комбинированное (циторедуктивная операция+ био-, иммуно-, химиотерапия и ХЭПА) -60.
- Полихимио-, био-, иммунотерапия -18.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ

Ki67 < 3%, WHO 1

Биотерапия

Аналоги соматостатина

α-ИФН

Сунитиниб

Комбинации:

Аналоги Сом + ИФ

Аналоги Сом +
эверолимус

Аналоги Сом +
бевацизумаб

Аналоги Сом +
сунитиниб

Ki67 3-20%, WHO 1-2

Химиотерапия

Стр + докс/5ФУ

Стрептозотоцин +
эверолимус

Темодал + кселода

Сунитиниб

Аналоги Сом + сунитиниб

Аналоги Сом – контроль
симптомов

Ki 67 > 20%, WHO 3

Химиотерапия

Цисплатин + этопозид

Темозоламид +
капецитабин +
бевацизумаб

Аналоги Сом – контроль
симптомов

Характер оперативных вмешательств.

- Энуклеация опухоли ПЖ -176.
- Дистальная резекция ПЖ – 162.
- Субтотальная дистальная резекция ПЖ -16.
- ПДР – 20.
- Атипичная резекция ПЖ- 24.
- Панкреатодуоденэктомия – 2.
- МВА – 7.
- Гастрэктомия -5.
- Диагностическая лапаротомия – 8.

Непосредственные результаты хирургического лечения.

- п/о осложнения – 32,6%.
- Летальность - 4,2%.
- За 20 лет частота п/о осложнений ↓ с 40 до 25,2%, летальность ↓ с 7,7 до 2,9%.

Методы профилактики п/о осложнений .

Индивидуальное определение объема операции

С первых суток принципы ведения как больных с острым деструктивным панкреатитом

- Назоинтестинальная интубация
- коррекция уровня глюкозы крови
- антиферментная и цитостатическая терапия
- синтетические аналоги соматостатина в интра- и послеоперационном периодах
- Рациональная антибиотикотерапия.

Факторы, оказывающие отрицательное влияние на исходы хирургического лечения ОГ (частота п/о осложнений)

- Избыточная масса тела (42,6-22,7%)
- Отсутствие дооперационной ТД (43-29,4%)
- Расположение опухоли в толще ткани головки ПЖ (50-32%)
- Некорректируемая послеоперационная гипергликемия (64-17,4%)

Принципы проведения профилактики послеоперационных осложнений у пациентов с ↑ факторами риска

Принятый алгоритм обследования и ведения пациентов

+

1. Увеличение дозы аналогов соматостатина до 600-900 мкг/сут или использование депо-форм
2. Применение фибринового клея
3. Антибиотико-профилактика препаратами резерва (карбопенемы)

Лапароскопические операции (n-30).

- Инсулиномы -25
- Соматостатинома -1
- Нефункционалирующие НЭО – 4

Локализация:

- головка -6;

-тело/хвост -24

Лапароскопические операции.

- Энуклеация опухоли – 11 (8 не пальпируемые) ;
- Дистальная резекция ПЖ -15 (4 не пальпируемых);
- Дистальная резекция ПЖ+ спленэктомия -2;

Результаты лечения.

Доступ	Лапаротомный доступ	Лапароскопический доступ
Частота послеоперационных осложнений	32%	18%
Летальность	3,7%	0
Длительность пребывания в стационаре	18,3 дня	10,5 дня

Отдаленные результаты.

- Возврат клинической картины после удаления высокодифференцированной гормонально-активной НЭО (1-12 лет) – 5,7%.
- 5-летняя выживаемость: радикальная операция – 87%, циторедуктивная – 55%, циторедуктивная + ХТ и биотерапия- 83%., ХТ и биотерапия – 65%

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЭО

Виды лечения	5-летняя выживаемость
	Данные КФХ
Радикальное хирургическое	87%
Энуклеация (гастриномы, инсулиномы) n-7	86%
Циторедуктивная операция + ХЭПА + РЧА + склеротерапия	55%
Циторедуктивная операция + биотерапия	83% (3 года) 61% (5 лет)
химио + биотерапия	80% (3 года) 52% (5 лет)
Симптоматическое	0

Приоритет в лечении?

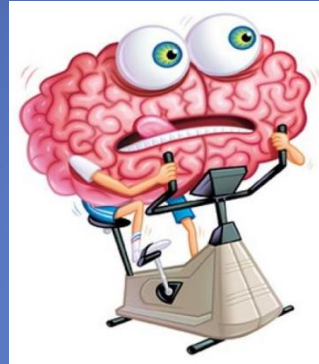
Радикальная операция?



ДА!!!

Приоритет в лечении?

Опухоль нерезектабельная или mts



Химио-
биотерапия +
ХЭПА +РЧА

Циторедуктивная
операция

**! Комбинированное
лечение !**

Заключение.

- Единственный радикальный метод лечения НЭО – операция в объеме R0.
- Комбинированная терапия обязательный элемент циторедуктивного вмешательства.
- При невозможности операции в объеме R0 /R1 - удовлетворительный эффект от сочетания био- и химиотерапии.
- Адьювантная биотерапия ???.
- МВА,ХЭПА, РЧА, HIFU- перспективные методы малоинвазивного лечения, особенно для контроля гормонального синдрома, но требуют дальнейшего изучения для контроля безопасности и радикализма.

Спасибо за внимание!

