

Новые возможности комплексного лечения местнораспространенных и метастатических нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Павловский А.В., Попов С.А., Тлостанова М.С., Гранов Д.А.

**Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. акад. А. М. Гранова
Санкт-Петербург, 2018 г.**

Цель доклада

Продемонстрировать современные
возможности комплексного лечения НЭО
поджелудочной железы.

Диагностика ЗНЭО ПЖ в ФГБУ РНЦ РХТ МЗ РФ

- **1999г.** Чрескожная трепан-биопсия новообразований ПЖ с гист. исследованием.

2014г. Эндоскопическое УЗИ с ТАБ

- **2001г.** Лаборатория иммуногистохимических исследований.
- **2001г.** ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.
- **2015г.** ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE.

• **НЭО ПЖ :**

2005 по 2009 г. N=12

2010 по 2016 г. N=54

2017г. N=20

ВСЕГО: 86 пациентов (оперировано 61 – 70,9%)

Оперированные пациенты в РНЦ РХТ с НЭО ПЖ в 2005-2017гг.

N=61

```
graph TD; A["N=61"] --> B["Неметастатические НЭО ПЖ"]; A --> C["НЭО ПЖ с синхронными МТС в печени"]; B --- D["n=28 (45,9%), из них местнораспространенные 13"]; C --- E["n=33 (54,1%)"]; F["размеры опухоли ПЖ ср. 5,6±2,3 см, max 12 см"]
```

Неметастатические НЭО ПЖ

n=28 (45,9%), из них

местнораспространенные 13

НЭО ПЖ с синхронными МТС в печени

n=33 (54,1%)

размеры опухоли ПЖ ср. 5,6±2,3 см, max 12 см

Распределение оперированных больных НЭО ПЖ в ФГУ РНЦ РХТ с 2005 по 2017гг. (классификация ВОЗ, 2010г.)

	НЭО G1 (Ki67=0-2%)	НЭО G2 (Ki67=2-20%)	НЭО G3 (Ki67>20%)	НЭР	MANEC
Опухоль без местной распространенности, без метастазов (мтс) в печень	7	7	1	0	0
Опухоль местно- распространенная без мтс в печень	0	5	4	4	0
Опухоль с мтс в печень числом					
менее 5	1	7	3	3	1
от 5 до 15	1	9	3	1	0
более 15	0	4	0	0	0
Всего (%):	9 (14,8%)	32 (52,5%)	11 (18%)	8 (13,1%)	1 (1,6%)

Как улучшить отдаленные результаты?

Медиана общей выживаемости (ENETS - G1-G2; R0-R1):

- изолированные НЭО	124 месяца
- местнораспространенные НЭО	70 месяцев
- метастатические НЭО	23 месяца

- Проведение периоперационной лекарственной противоопухолевой терапии больным местнораспространенными и метастатическими формами НЭО ПЖ;
- Своевременное выявление и лечение рецидива заболевания.

- Оптимизация процесса лечения первичных резектабельных местнораспространенных злокачественных НЭО головки ПЖ и метастатических НЭО ПЖ за счет использования в схеме лечения периоперационной внутриартериальной масляной химиоэмболизации.
- Удаление первичной опухоли ПЖ, минимизация хирургического воздействия на метастазы в печень.
- Контроль за активностью болезни посредством ПЭТ-исследования с Ga-68 DOTATATE и последующим специфическим противоопухолевым лечением в случае рецидива в ложе опухоли и/или обнаружения метастазов

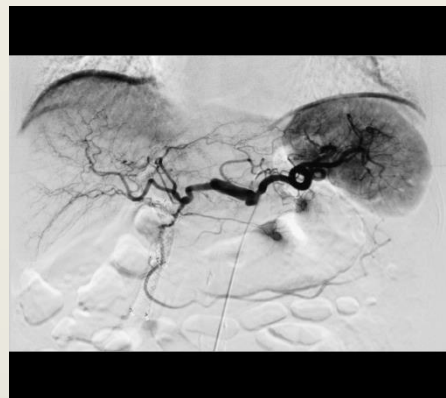
Хирургическое лечение первичных НЭО ПЖ (n=61)

Операция	Панкреато- дуоденальная резекция (n=19)	Медианная резекция (n=4)	Корпоро- каудальная, дистальная резекция (n=21)	Радиочастотная абляция опухоли ПЖ (n=2)	Расширенные и сочетанные вмешательства * (n=15)
Локализация					
Головка	19	0	0	1	7
Тело, хвост	0	4	21	1	8

*панкреатэктомия, субтотальная резекция ПЖ, желудка и толстой кишки, резекция и протезирование магистральных сосудов.

Местнораспространенные НЭО ПЖ: ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

- Диагностическая ангиография, внутриартериальная ХТ



- Удаление первичной опухоли

- Динамическое наблюдение:

-метаболиты в крови и моче ➡️ метаболитический рецидив ➡️

Октреотид – депо 40 мг

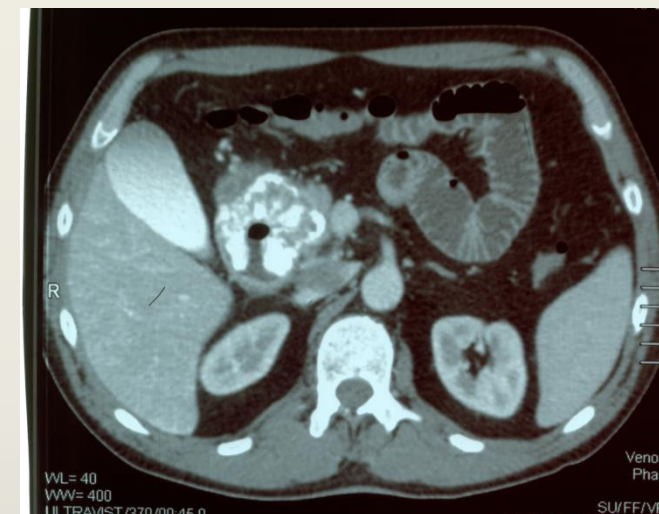
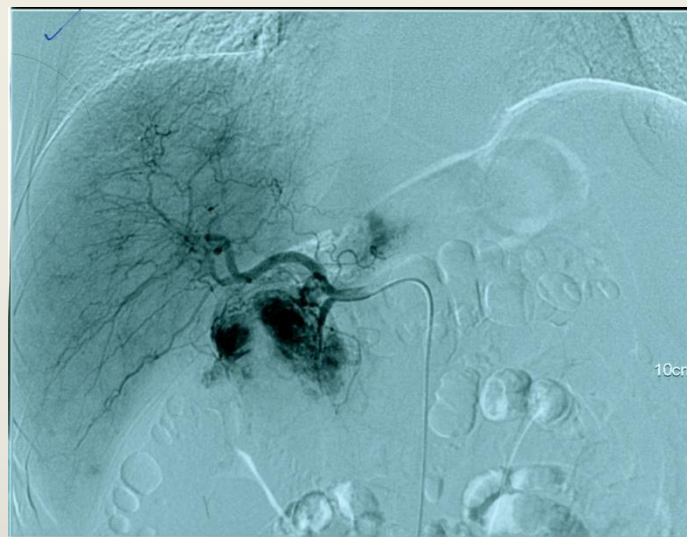
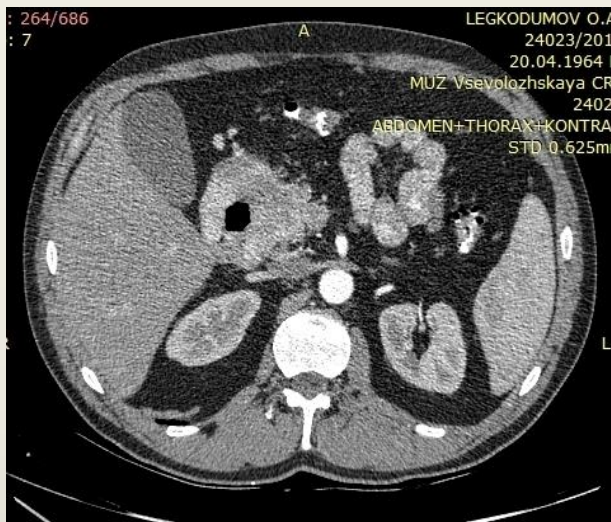
Соматулин аутожель 120 мг

-ПЭТ с $^{68}\text{Ga-DOATATE}$ ➡️ рецидив ➡️ хир. удаление рецидива

-ПЭТ с $^{18}\text{F-ФДГ}$

Больной Л., 51 год

**НЭО (ki67-28%-G3) крючковидного отростка головки ПЖ,
субкомпенсированный стеноз 12-ти перстной кишки**



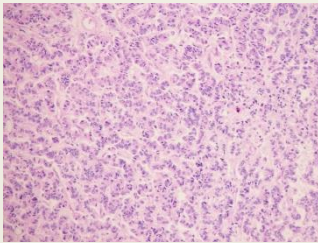
В головке ПЖ солидное образование, распространяющееся на стенку 12 п.к, размерами 5,8x4,6x7,0 см

20.11.15 химиоэмболизация опухоли поджелудочной железы преп. доксорубицин 30мг + липиодол 8 мл.

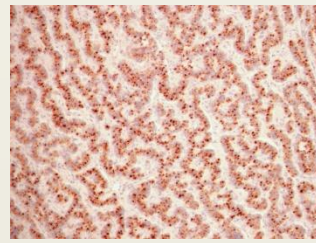
16.02.16 операция ГПДР.

ИГХ 20854 – Позитивная реакция в опухоли на синаптофизин, хромогранин А, CD 56, СК Pan, виментин.
Нейроэндокринная опухоль Ki 67-12%, Grade 2, однако снижение Ki 67 может быть связано с проведенным неоадьювантным лечением.

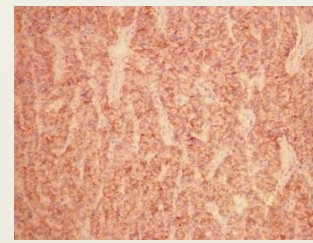
ИГХ: нейроэндокринная опухоль



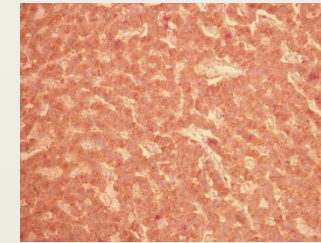
Гематоксилин-эозин



Хромогранин А

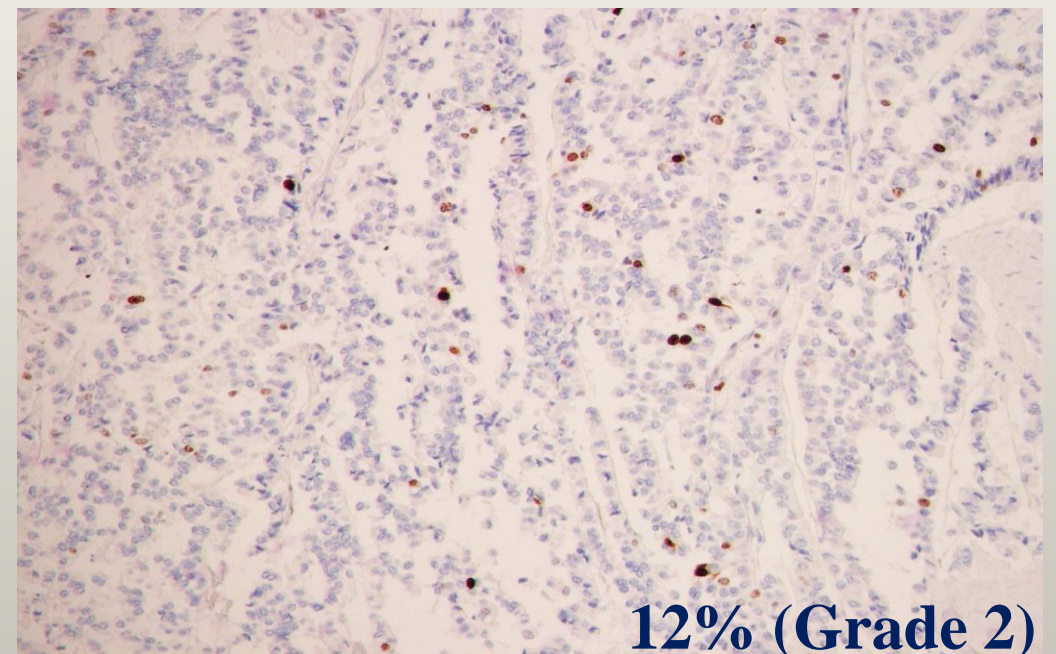
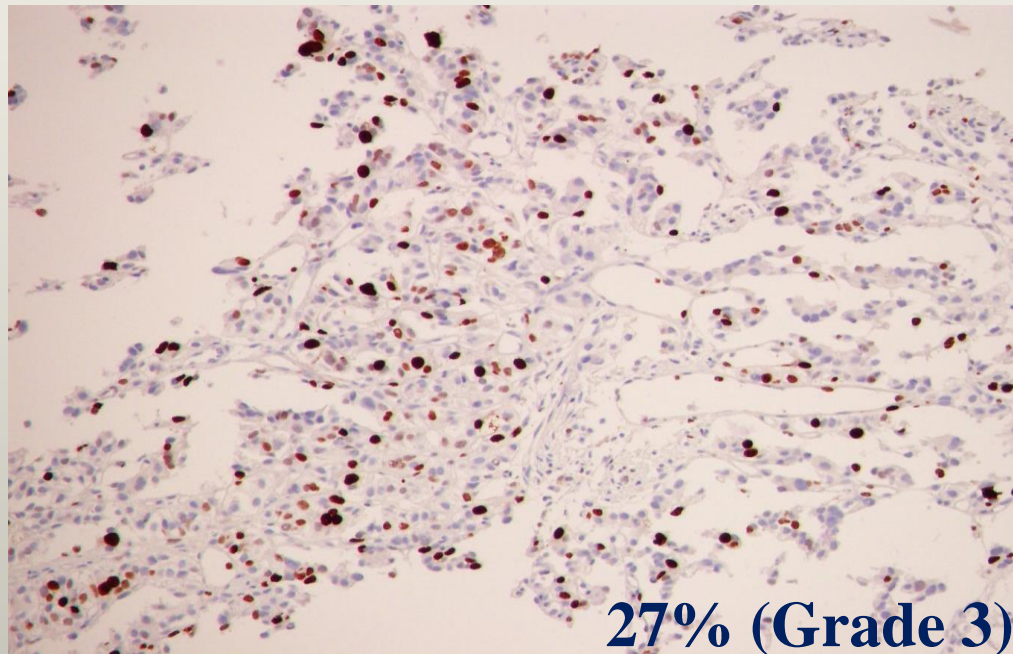


CD 56



Синаптофизин

Кі 67: до и после химиоэмболизации



- Через 11 мес после операции
одиночный метастаз в 6 с. печени
до 20 мм в диам.

- 12.01.2017 –АГ, суперселективная
ХЭ:

Доксорубицин 30 мг+5.0
липиодол+гем. губка

Через 25 мес ремиссия заболевания



Пациентка Е., 51 год
НЭО головки ПЖ (G2) T3N1M0

НЭО головки ПЖ 4*4.3*4.47 см.

14.01.13, 25.02.13 - ангиография и химиоэмболизация опухоли поджелудочной железы.

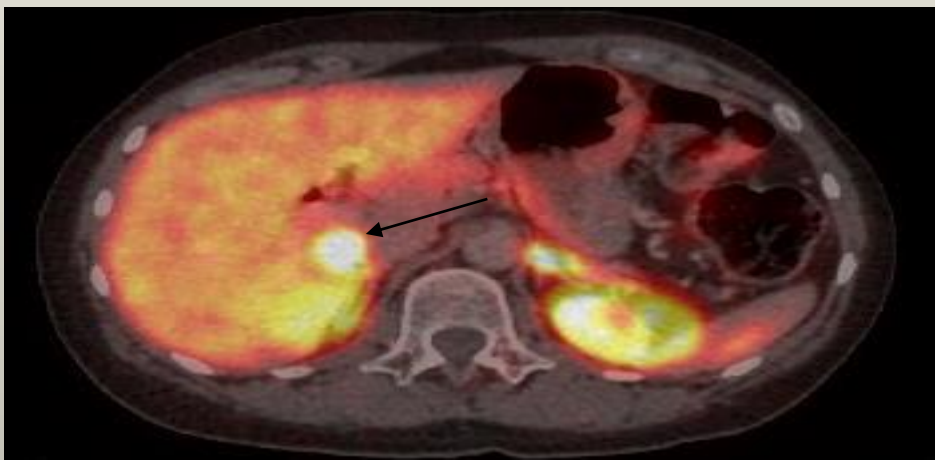
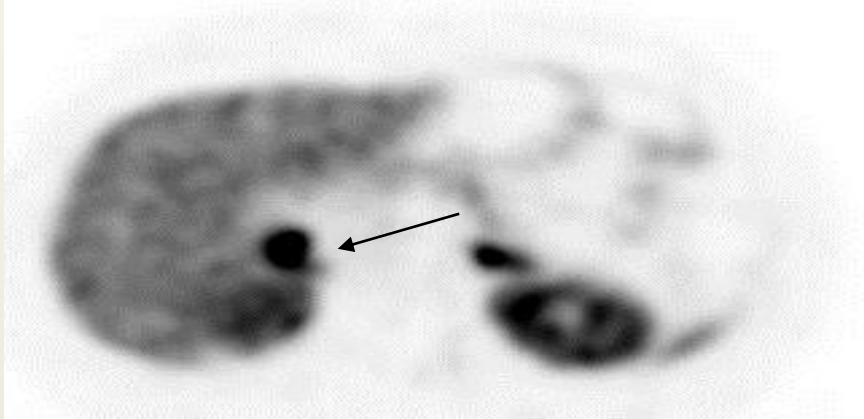
**04.03.2013г.- Операция: ППДР, резекция ствола ВБВ с анастомозом “конец в конец”.
Лимфодиссекция.**

- ИГХ заключение: НЭО поджелудочной железы Ki67 9%(G2), врастание в жировую ткань и мышечную ткань 12-ти п. кишки, брыжейку толстой кишки.
- Метастаз опухоли в 1 из 8 исследованных лимф. узлов.
- Стенка вены с опухолевым тромбом.

Через 25 месяцев клинико-лабораторные признаки прогрессирования болезни:

- карциноидный синдром,
- 5-ти кратное повышение уровня серотонина крови.

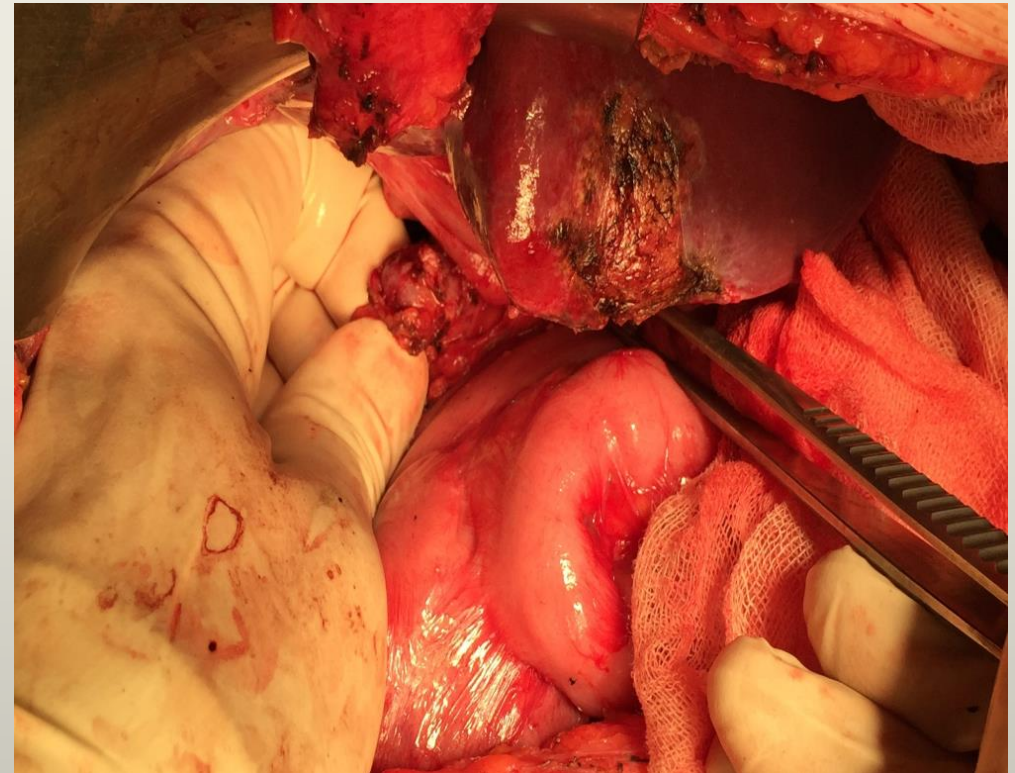
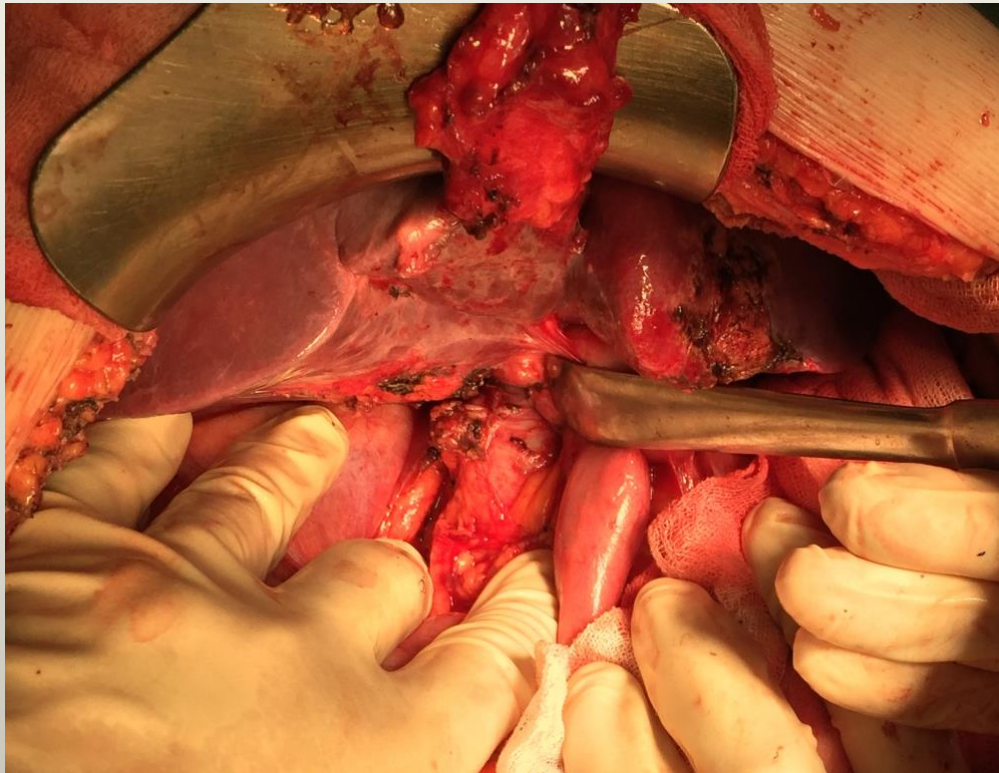
При УЗИ, МСКТ, МРТ брюшной полости - объемных образований не обнаружено.



ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE

Очаг гиперфиксации РФП 1,5x1,2 см, SUV=14,8

10.11.2015 г. Лапаротомия. Обнаружено и удалено новообразование 2 см в диам., расположенное на передне-латеральной полуокружности нижней полой вены, интимно спаянное с задней стенкой ствола воротной вены и висцеральной поверхностью паренхимы печени.



Через 64 мес ремиссия болезни

Принципы лечения метастазов в печени

1. Необходимость удаления первичной опухоли.

- При невозможности удаления конформная ЛТ

2. Локальное воздействие на вторичные очаги:

А) внутриартериальная химиотерапия;

ХЭсуспензией сверхжидкого липиодола с доксорубицином или митомицином С + гемостатической губкой, насыщенными химиопрепаратом микросферы.

- **ХИ** 5-фторурацилом, доксорубицином, стрептозотоцином, этопозидом, гемзаром, элоксатином

• Б) хирургическое лечение:

- РЧА, МВА;
- резекция печени.

Лечение метастатического поражения печени больных НЭО ПЖ (n=33)

Лечение	Удаление опухоли ПЖ + РЧА/МВА метастазов + химиоэмболизация печени (ХЭ)	Удаление опухоли ПЖ + ХЭ печени	Удаление опухоли ПЖ + анатомическая резекция печени + ХЭ печени
Диагноз			
НЭО ПЖ, с числом мтс в печень менее 5	4	5	6
НЭО ПЖ, с числом мтс в печени от 5 до 15	4	10	0
НЭО ПЖ, с числом мтс в печень более 15	0	4	0
Всего	8	19	6

Пациентка В., 64г.: НЭО ПЖ (G3) с множественными МТС в печени

По данным МСКТ от 15.03.16 образование хвоста ПЖ 47x22 мм.
Множественные метастазы печени.

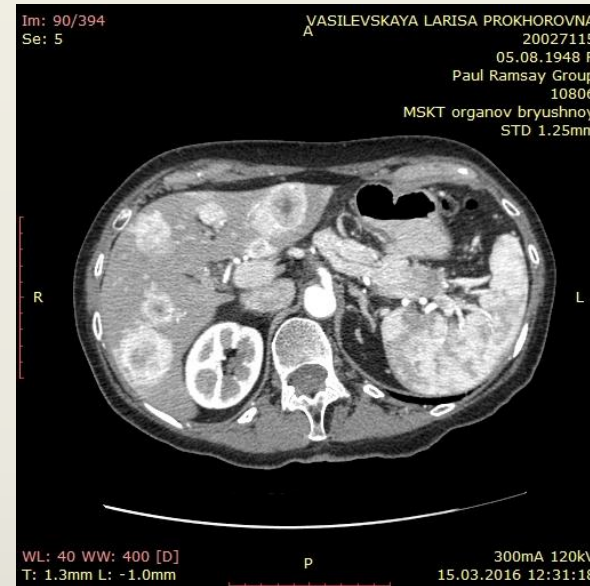
Иммуногистохимическое исследование:
нейроэндокринная карцинома, Grade 3, Ki 67=26%

4 цикла в.а. ХЭ печени 50 мг доксорубицина + 6 мл липиодола,
химиоинфузия в печеночную артерию: 100 мг этопозида.

Стабилизация заболевания, частичный ответ в печени.

28.11.2016 – Операция. Дистальная резекция
поджелудочной железы, спленэктомия. Резекция
левого надпочечника. Холецистэктомия.
Гист. иссл. – Нейроэндокринный рак
поджелудочной железы, врастающий в ворота
селезенки. ИГХ – G3, ki 67= 26%.

МСКТ от 04.2018 – частичный ответ в печени на
лечение. В наст. время – стабилизация.



МСКТ от 15.03.16



МСКТ от 17.01.2017

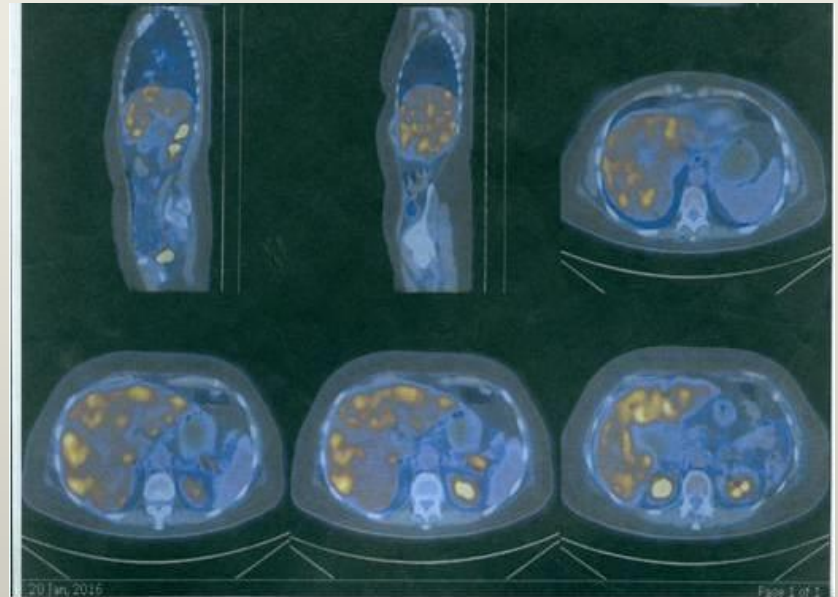
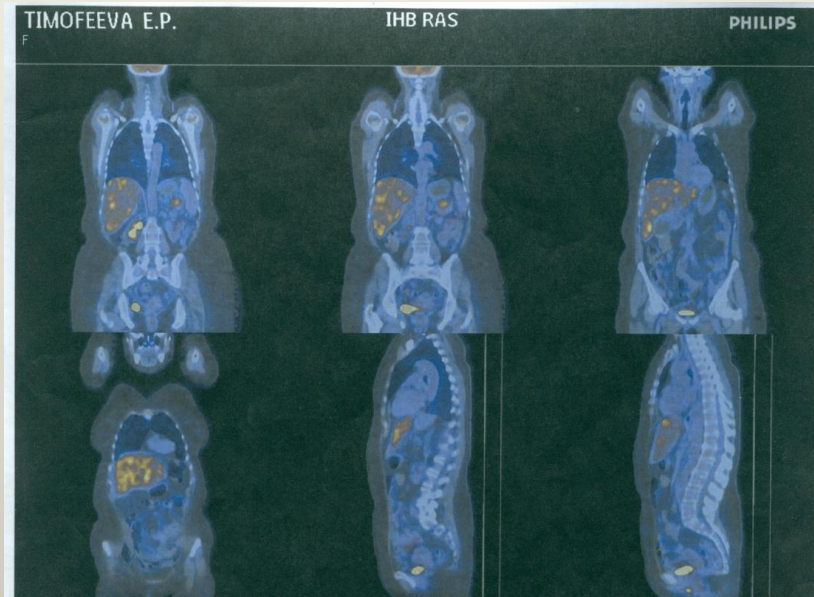
Пациентка Т., 57 лет

поступила в клинику РНЦ РХТ 09.02.2016г.

- **Диагноз:**

**Нейроэндокринная опухоль (G2) хвоста поджелудочной железы
Т3N1M1 (hepar).**

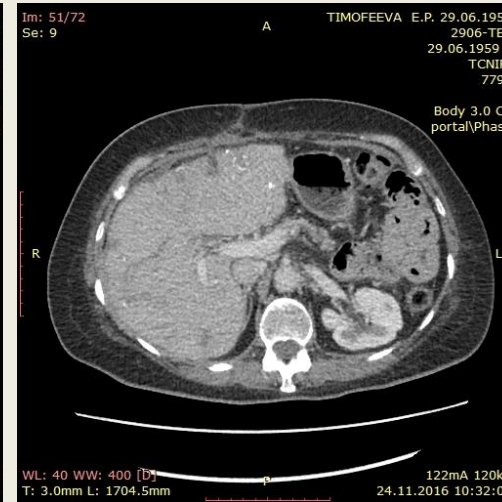
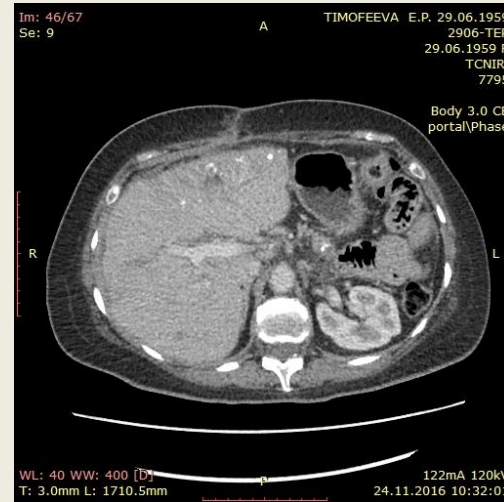
**Субтотальное метастатическое поражение печени (более 80%),
осложненное печеночной недостаточностью.**



Ноябрь-Декабрь 2016г.

**МСКТ – стабилизация
заболевания.**

**Состояние отличное,
Вес + 6 кг.**

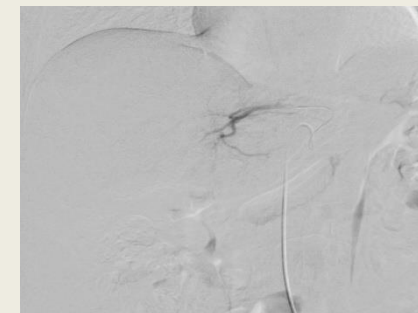


**Ангиография, в.а.
химиотерапия.**

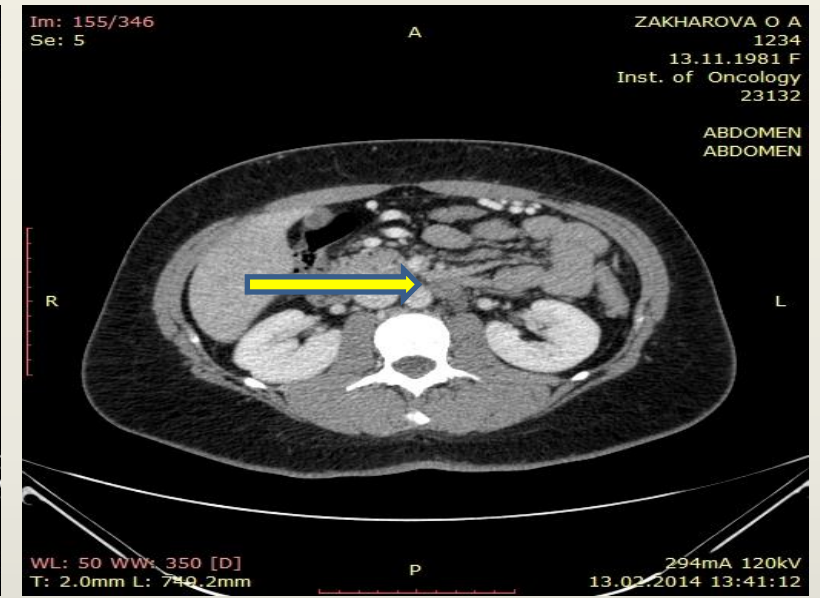
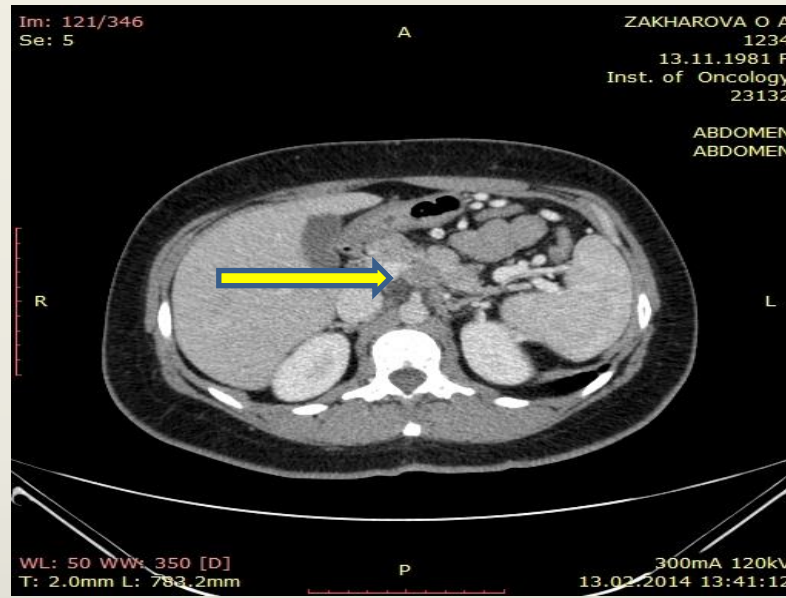
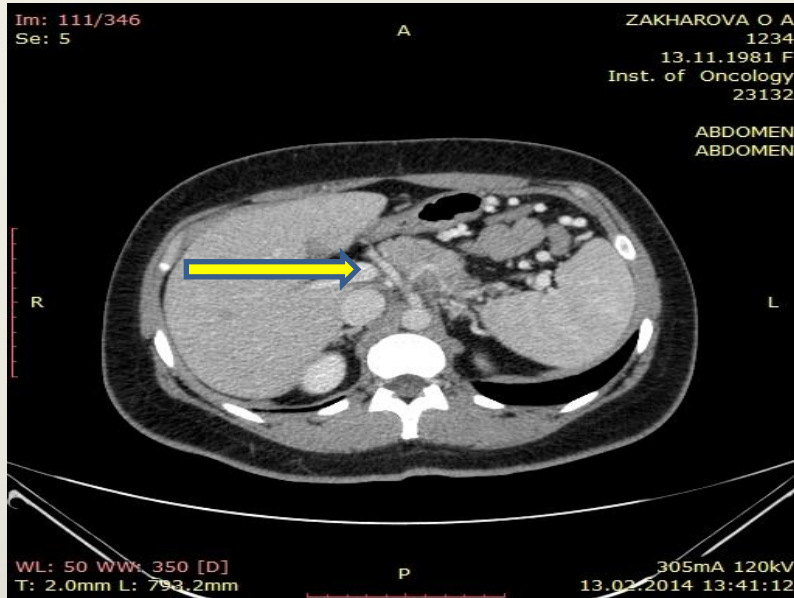
До ХЭ



после ХЭ



Больная З., 33г. Местнораспространенная экзокринно-эндокринная опухоль тела ПЖ, метастазы в печень, парааортальные л\у.



МСКТ от 13.02.14 – забрюшинно вдоль левого края аорты, на уровне чревного ствола и почечных артерий- опухолевый инфильтрат с поражением парааортальных лимфатических узлов размерами 88*32*30 мм.

ИГХ (№1) от 06.06.2014г.: Высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома.

Лечение в РНЦ РХТ

С 03.2014 х\э печени преп. доксорубицин + СХТ.

31.03.2015. Корпорокаудальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, левосторонняя адреналэктомия. Удаление парааортальной клетчатки и измененных лимфатических узлов вдоль левой полуокружности аорты и левой подвздошной артерии, скелетизация чревного ствола и его ветвей.

ИГХ – заключение №2 (19917) – умеренно-дифференцированная нейроэндокринная опухоль G2 (ki 67 – 17%).

Динамическое наблюдение

- МСКТ от 05.02.2016г. – ремиссия.
- ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ от 16.02.2016г. – На уровне L2 пат. накопление РФП 1.4*1.4*1.5, SUV=2.47
- ПЭТ-КТ с 68Ga-Dota-Tate от 31.03.2016г На уровне L2 накопление РФП 13*10 мм с SUV=3.72

19.10.2016. Операция. Холецистэктомия. Удаление внеорганный забрюшинной опухоли, парааортальная лимфодиссекция справа. **ИГХ заключение – нейроэндокринный рак с железистым компонентом, Grade 3, ki 67 – 45%. Окончательный диагноз: Смешанная аденонейроэндокринная карцинома.**

В настоящее время ремиссия

Результаты

- Умерло 4 из 61 оперированных больных (6,6%) в сроки от 8 до 29 суток после расширенных травматичных вмешательств от крупноочагового панкреонекроза, тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии, сепсиса.

Отдаленные результаты

G1-G3 (n=49)

- **живы 43 пациента (87,8%) в срок от 5 до 113,5 месяцев:**
 - из них с синхронными метастазами в печень 22 (51,2%).
 - без признаков прогрессирования наблюдаются 32 из 43 пациентов (74,4%).
 - в связи с местным рецидивом и прогрессированием метастатического поражения в печени 11 (22,4%) получили лекарственную терапию (5 пациентам (8,2%) выполнены повторные операции по поводу рецидива НЭО ПЖ, 1 пациентке (1,6%) проведена конформная лучевая терапия (ЛТ)).
- **от прогрессирования заболевания после операции в срок от 7 до 63 месяцев умерло 6 (12,2%);**

Нейроэндокринный рак ПЖ (n=8)

Продолжительность жизни 3-16 месяцев, медиана выживаемости $8,3 \pm 1,2$ месяца.

Заключение

- Проведение периоперационной внутриартериальной химиоэмболизации, удаление первичной опухоли целесообразно у пациентов с местнораспространенными и метастатическими НЭ злокачественными образованиями ПЖ.
- Интервенционно-радиологические методы позволяют более эффективно применять противоопухолевую лекарственную терапию при НЭО.
- ПЭТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ имеет наибольшую диагностическую ценность для определения тактики хирургического лечения этой группы пациентов.