

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

**Парадоксы диагностической и лечебной тактики  
при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта**



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

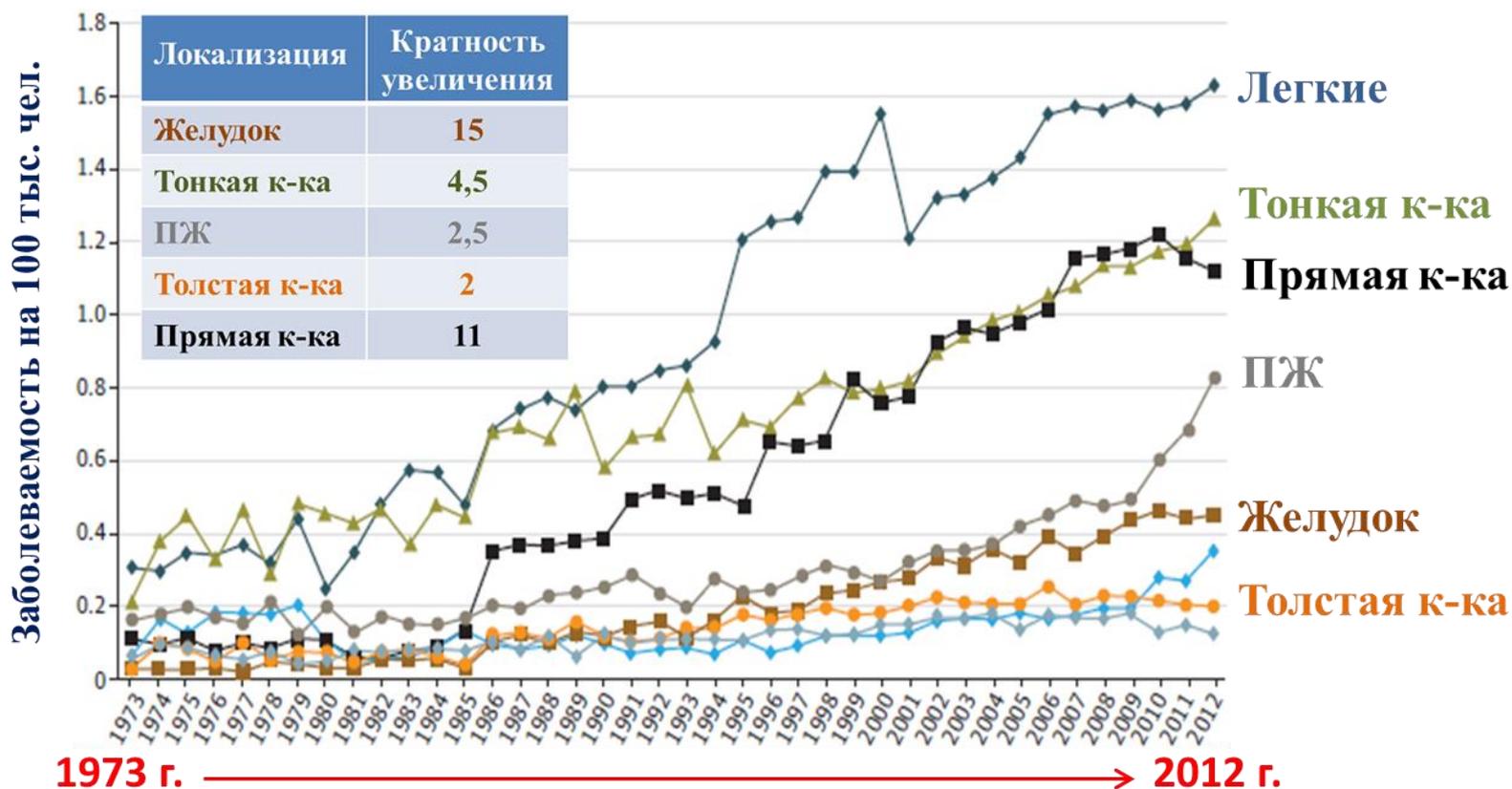
- ▶▶ Желудочно-кишечный тракт является основной локализацией НЭО
- ▶▶ Увеличение выявления НЭО связано с доступностью высокотехнологичных методов диагностики
- ▶▶ Затруднено раннее выявление заболевания
- ▶▶ Трудности диагностики и выбора тактики лечения НЭО отдельных локализаций (желудок, тонкая кишка, НЭО без первичного очага)

# Особенности структуры НЭО



| Локализация НЭО     | Частота выявления (%) |
|---------------------|-----------------------|
| Желудок             | 8,7                   |
| <b>Тонкая кишка</b> | <b>30</b>             |
| Аппендикс           | 9,0                   |
| Толстая кишка       | 7,5                   |
| <b>Прямая кишка</b> | <b>24</b>             |
| Поджелудочная ж-за  | 11,4                  |
| Другие органы       | 9,5                   |

# Динамика выявляемости НЭО ЖКТ

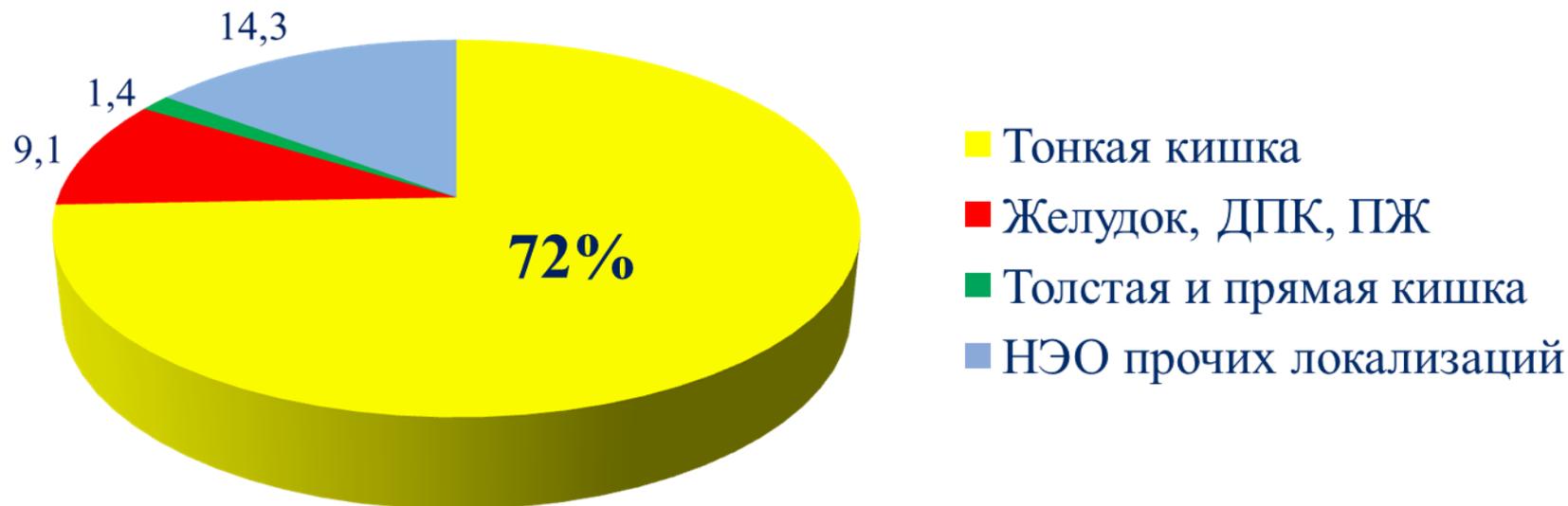


# Особенности клинических проявлений НЭО ЖКТ

|   | Клинические проявления   |
|---|--|
| <b>Бессимптомные</b><br>(«случайная» находка)<br><b>30 – 35 %</b> | Клинические проявления отсутствуют, опухоли выявляют при плановом инструментальном обследовании: ФГС, ФКС, УЗИ, СКТ / МРТ  |
| <b>Неспецифические проявления</b><br><b>50 – 60%</b>              | <ul style="list-style-type: none"><li>- Диспепсические проявления</li><li>- Боли в животе</li><li>- Желудочное / кишечное кровотечение</li><li>- Кишечная непроходимость</li></ul> |
| <b>Гиперфункциональный эндокринный синдром</b><br><b>15 – 20%</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Карциноидный синдром</li></ul>   |

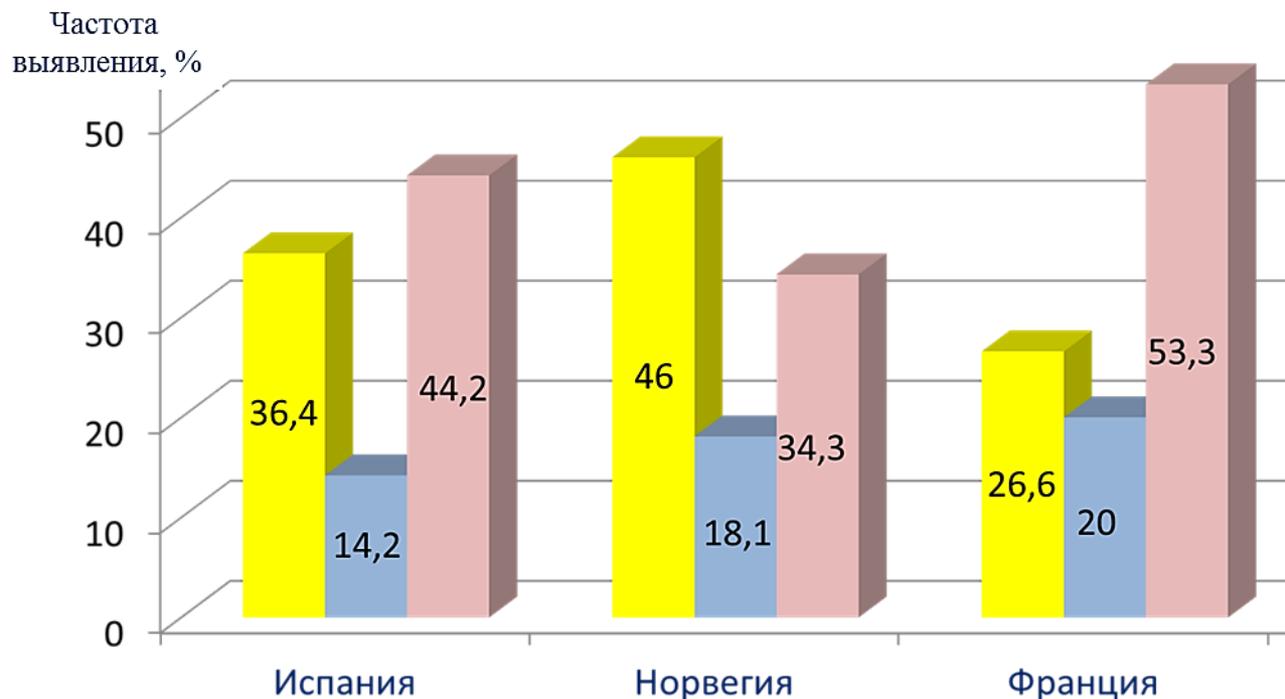
Öberg K. et al., An. Oncol. 2012; 23(Sup.7); Basuroy R. et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 39(10); Ramage J.K. et al. Neuroendocrinology. 2016; 103(2); Eriksson J. et al. Ann. Surg. Oncol. 2017; 24(5)

# Карциноидный синдром у больных НЭО ЖКТ



- карциноидный синдром ухудшает качество жизни
- приводит к развитию карциноидной болезни сердца
- уменьшает выживаемость больных

# Выявление НЭО ЖКТ на поздних стадиях – одна из основных проблем диагностики



■ - локализованные    ■ - местно-распространенные    ■ - генерализованные

Выявляются на стадии генерализации – в **30 – 50 %**

Lepage C. et al. Gut. 2004;53(4); Garcia-Carbonero R. et al. Ann Oncol. 2010; 21(9);  
Sandvik O.M. et al. Br J Surg. 2016; 103(3)

# Парадоксы диагностики и лечения НЭО ЖКТ

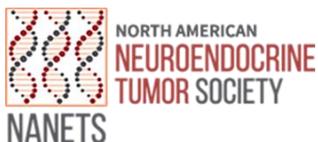
## Клинические рекомендации



ENETS Consensus Guidelines, 2016



ESMO Clinical Practice Guidelines, 2012

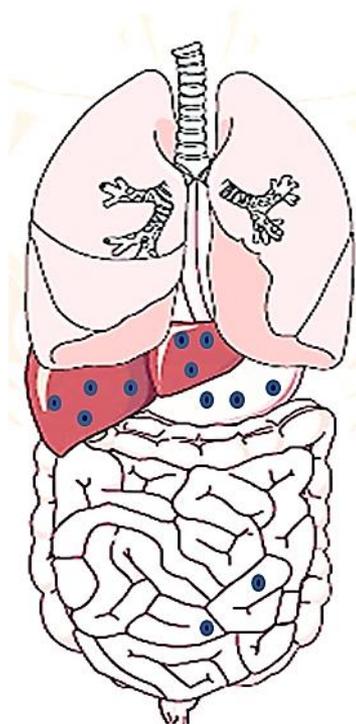


NANETS Guidelines, 2013, 2017



NCCN Clinical Practice Guidelines, 2018

## Нерешенные вопросы

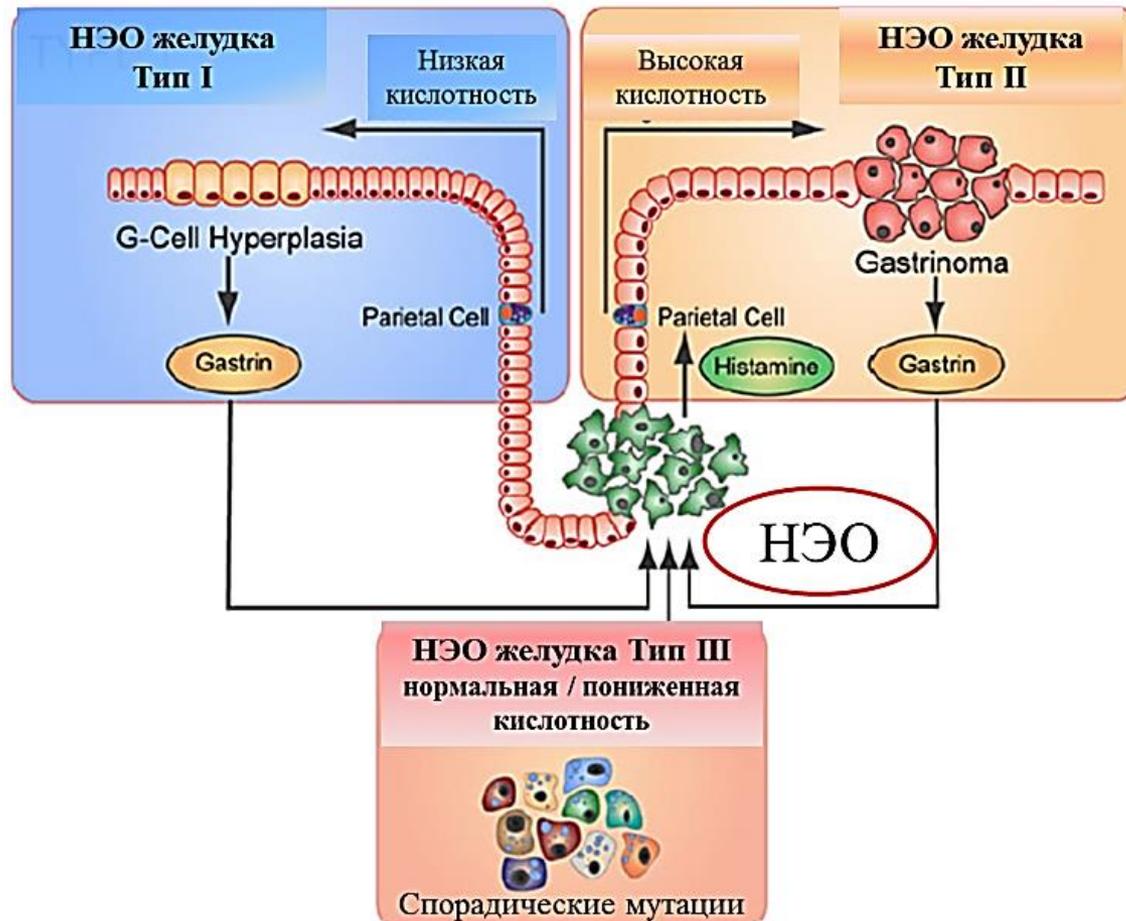


➤ Тактика лечения НЭО желудка

➤ Диагностика и лечение НЭО тонкой кишки

➤ Лечебно-диагностическая тактика у больных НЭО без выявленного первичного очага

# Патогенетические особенности НЭО желудка – основа выбора тактики лечения



| Основные характеристики     | Типы НЭО желудка  |   |   |
|-----------------------------|---|---|---|
|                             | I тип   | II тип                                    | III тип   |
| Частота встречаемости, %    | <b>70-80</b>  | 5-6                                       | <b>15-25</b>  |
| Особенности опухоли         | - небольшие (< 1-2 см);<br>- множественные – в 65%;<br>- полиповидные – в 78% | - небольшие (< 1-2см);<br>- множественные | - одиночные;<br>- часто крупные (> 2см)<br>и изъязвленные |
| Сопутствующие состояния     | Атрофический гастрит  | Гастронома                                | Спорадические опухоли                                     |
| Морфология                  | <b>G1-G2</b>  | G1-G2                                     | <b>G3</b>   |
| Уровень гастрин крови       |   |   | нормальный  |
| pH желудка                  |   |   | нормальный  |
| Частота метастазирования, % | <b>2-5</b>  | 10-30                                     | <b>50-100</b>   |



**- Показания к хирургическому лечению**  
**- Объем оперативного вмешательства**  
**- Возможности лекарственной терапии**

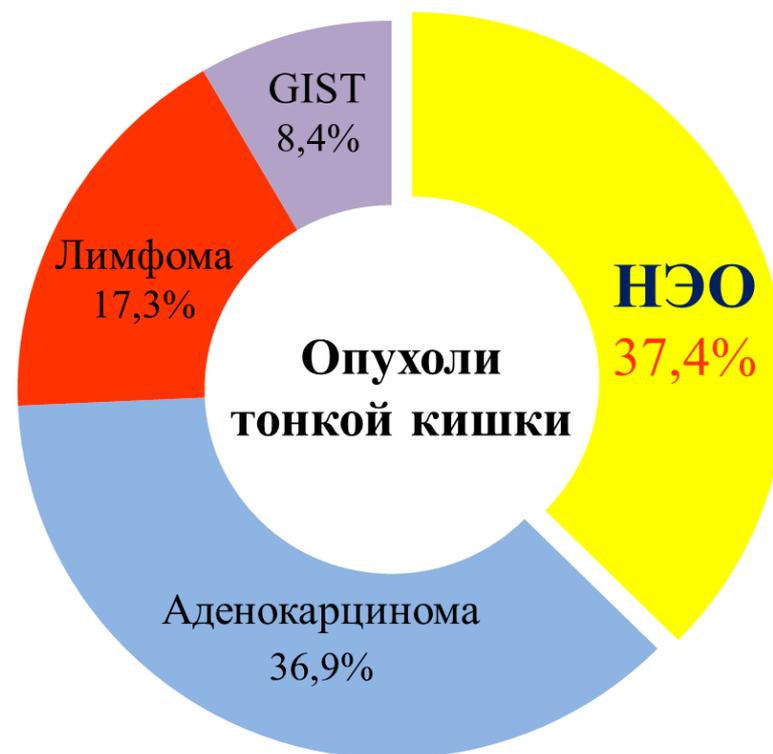


Лечение  
гастрономы



Лечение как  
при раке желудка

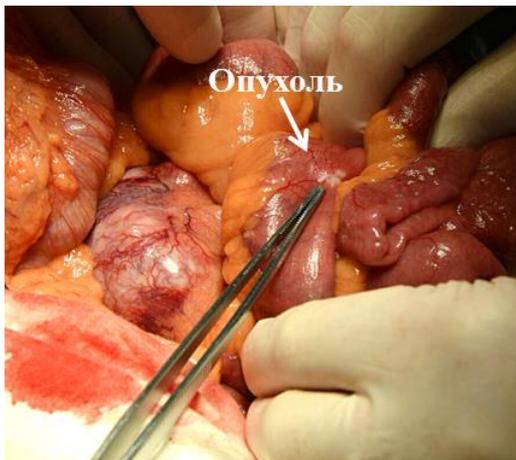
## Особенности НЭО тонкой кишки



Bilimoria K.Y. et al. Ann Surg. 2009 Jan;249(1); Yao J.C. et al., J. Clin. Oncol. 2008; 26(18);  
Lawrence B. et. al.. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2011; 40(1)

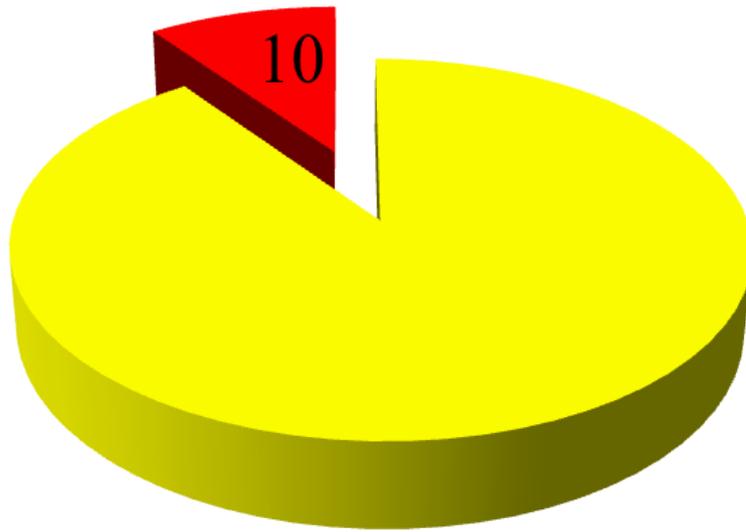


- Размер опухолей в 90% случаев **< 2,0 см**
- Множественные опухоли в **20-30 %**
- Локализуются в подвздошной кишке в 70-80 %
- Генерализованные на момент диагностики **> 70 %**
- Сопровождаются карциноидным синдромом в 40-60 %



- **Оптимальный диагностический алгоритм**
- **Тактика лечения генерализованных форм**
- **Удаление первичной НЭО при нерезектабельных метастазах**

# Метастатические НЭО без первичного очага



- НЭО ЖКТ с установленной локализацией первичной опухоли
- НЭО ЖКТ без первичного очага

- обусловлены преобладанием роста метастатических очагов
- выявляются **в 2 раза чаще**, чем при других опухолях
- характеризуются наихудшим прогнозом заболевания

Maxwell J.E. et al. Surgery. 2014; 156(6); Begum N. et al. World J. Surg. 2015; 39(6);  
Yang Z. et al. Am. J. Surg. Pathol. 2017; 41(7)

# Возможности диагностики первичной опухоли

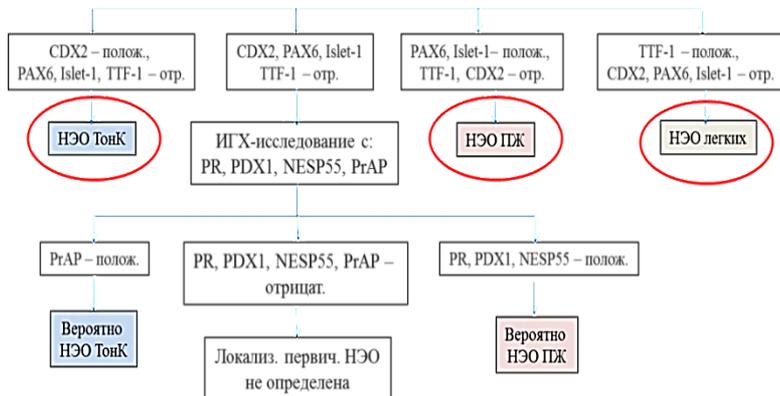


## ПЭТ-КТ с $^{68}\text{Ga}$ DOTA-TATE

чувствительность – **50 – 65%**

Schreiter N.F. et al. Radiol Oncol. 2014;48(4); Sadowski S.M. et al. J. Clin. Oncol. 2016; 34(6); Menda Y. et al. J. Nucl. Med. 2017; 58(7)

## ИГХ исследование с антителами: **CDX2, PAX6, Islet-1, TTF-1**



## Иммуногистохимия

чувствительность – **80 – 90%**

Bellizzi A.M. Adv Anat Pathol. 2013; 20(5); Maxwell J.E. et al. Surgery. 2014; 156(6), Yang Z. et al. Am J Surg Pathol. 2017;41(7)



## Локализация первичной НЭО:

- Тонкая кишка – **60-70 %**
- Поджелудочная ж-за – **15-20 %**
- Прочие органы – **5-10 %**

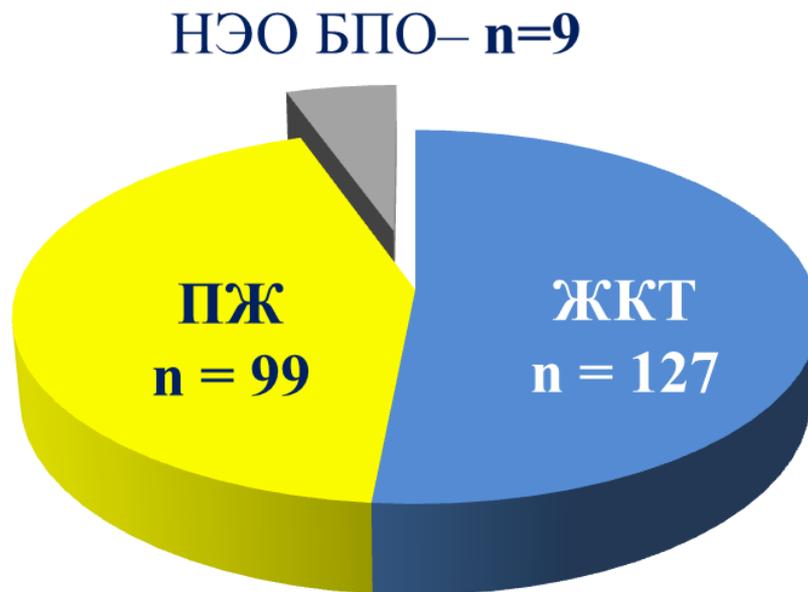
---

## Оптимальная диагностическая и лечебная тактика:



- диагностический алгоритм
- место хирургического лечения
- варианты лекарственной терапии

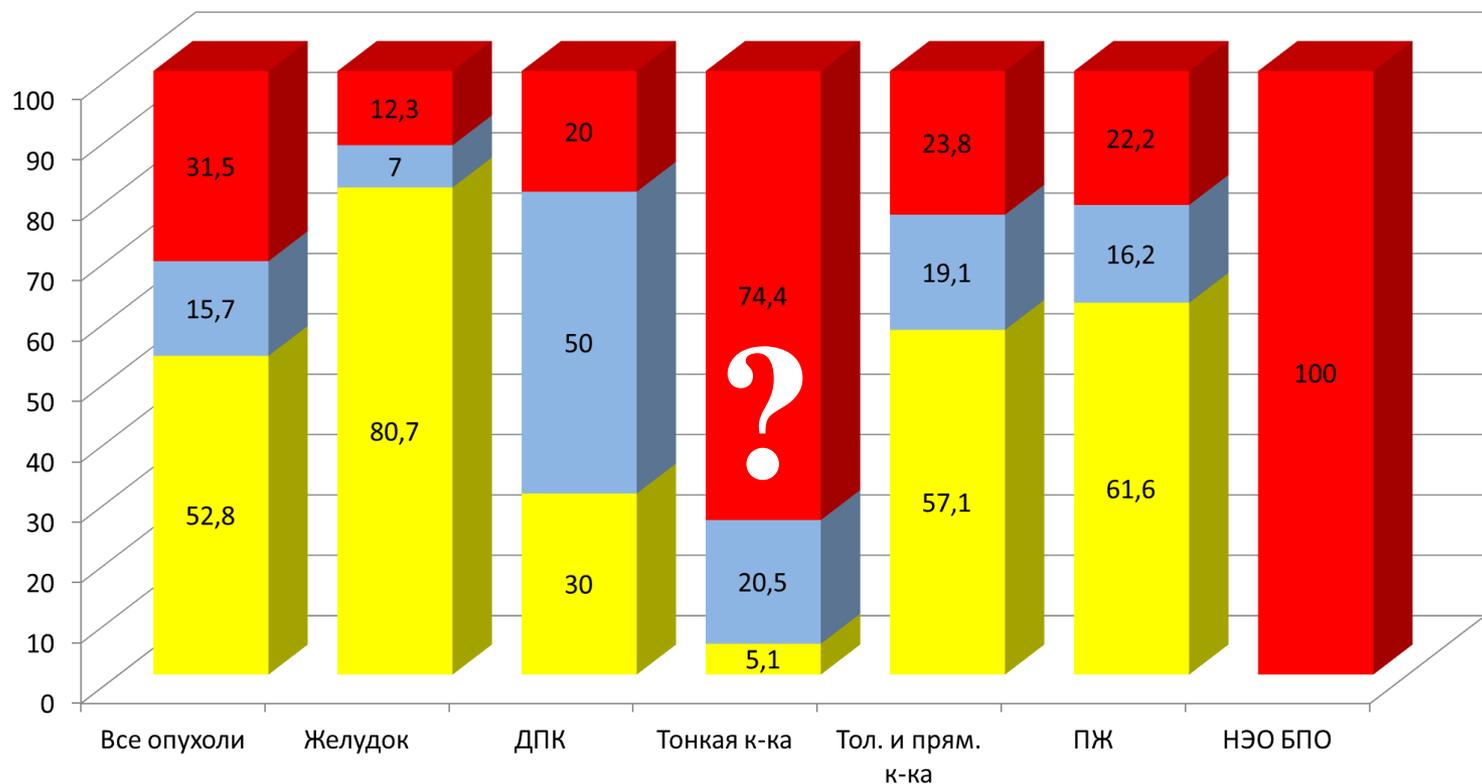
# Характеристика обследованных больных (n=235)



| 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>     |

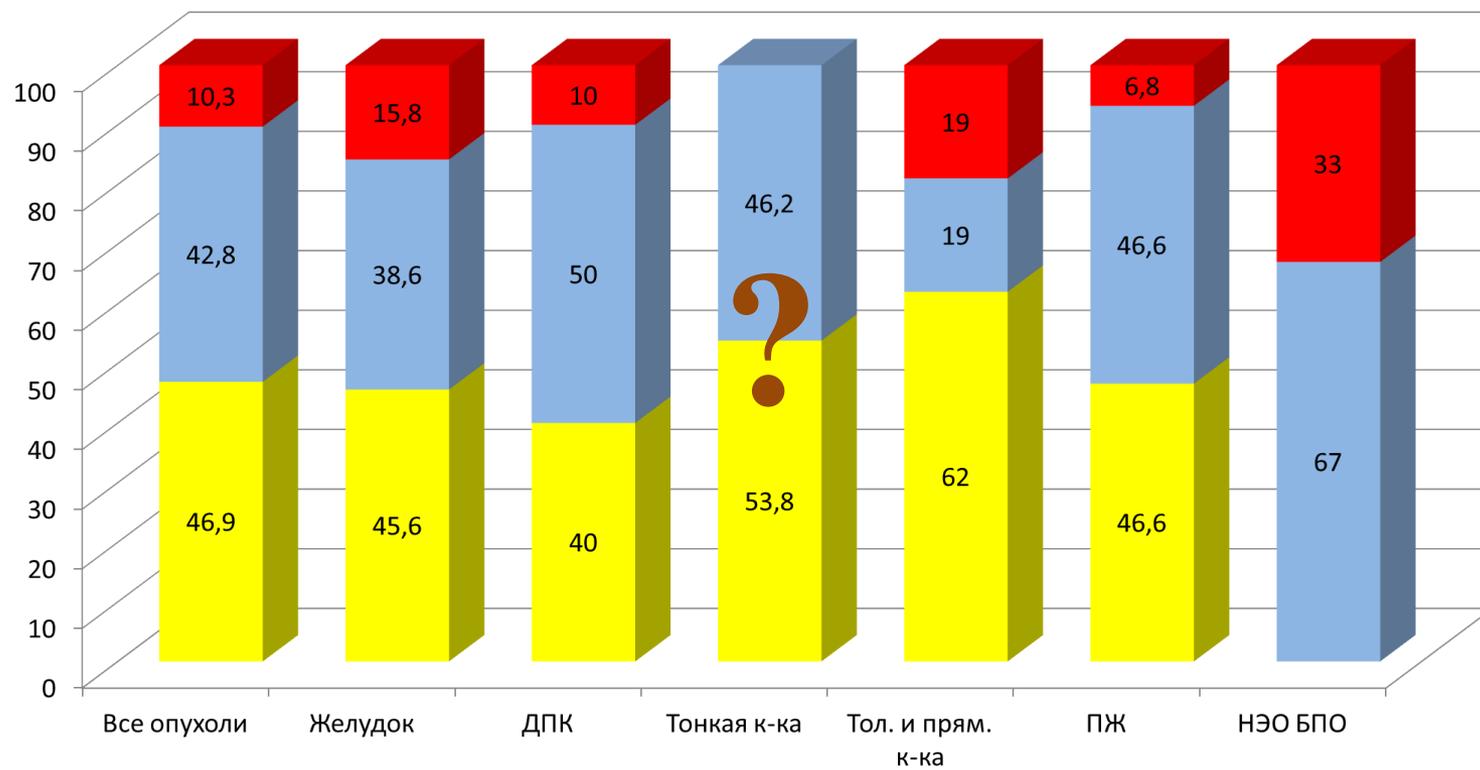
| НЭО ЖКТ                     | Число больных, n (%) |
|-----------------------------|----------------------|
| <b>Желудок</b>              | <b>53 (24,3)</b>     |
| <b>ДПК</b>                  | <b>10 (4,3)</b>      |
| <b>Тонкая к-ка</b>          | <b>39 (16,6)</b>     |
| <b>Толстая, прямая к-ка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

# Распространенность онкологического процесса



■ Локализованный  $T_{1-3} N_0 M_0$ 
■ Местно-распространенный  $T_4 N_{0-1} M_0, T_{1-3} N_1 M_0$ 
■ Генерализованный  $T_{1-4} N_{1-4} M_1$

# Степень злокачественности опухолей



Grade-1

Grade-2

Grade-3

# Структура больных НЭО желудка (n=53)

| Критерий оценки                | Частота выявления, абс. |              |
|--------------------------------|-------------------------|--------------|
|                                | 1 тип (n=43)            | 3 тип (n=10) |
| Пол (М\Ж)                      | 13 / 30                 | 4 / 6        |
| Возраст, лет                   | 53,6 ± 2,7              | 67,8 ± 9,9   |
| Количество опух. (ед. / множ.) | 17 / 26                 | 10 / --      |
| Стадия заболевания:            |                         |              |
| - I                            | <b>37</b>               | 1            |
| - II                           | 4                       | ---          |
| - III                          | 1                       | 3            |
| - IV                           | <b>1</b>                | <b>6</b>     |
| Степень злокачественности:     |                         |              |
| - Grade-1                      | 24                      | ---          |
| - Grade-2                      | 19                      | ---          |
| - Grade-3                      | ---                     | 10           |

# Особенности лабораторной диагностики НЭО желудка 1 типа

| Лабораторные показатели и их нормальные значения | Результаты исследования |
|--|-------------------------|
| Хромогранин-А<br>(0 - 100 нг/мл)                 | <b>286,9 ± 103,8</b>    |
| Гастрин<br>(0 – 55 пмоль/л)                      | <b>252,9 ± 74,8</b>     |
| рН желудка<br>(1,5 – 2,0)                        | <b>5,9 ± 0,3</b>        |



**IV ст.**

Хромогранин-А – **1203** нг/мл

Гастрин – **353,8** пмоль/л

**P < 0,05**

# Варианты хирургического лечения НЭО желудка 1 типа

| Вариант оперативного вмешательства      | Стадия заболевания |        |         |        |
|---|--------------------|--------|---------|--------|
|   | I ст.              | II ст. | III ст. | IV ст. |
| Эндоскопическое удаление опухоли (n=27) | 26                 | 1      | ---     | ---    |
| Резекционные вмешательства (n=13):      |                    |        |         |        |
| Резекция желудка                        | 1                  | 2      | ---     | ---    |
| Гастрэктомия                            | 8                  | 1      | 1       | ---    |



**Резекционные вмешательства выполнены  
по относительным показаниям у 7 пациентов**

# Непосредственные результаты хирургического лечения НЭО желудка 1 типа

## Послеоперационные осложнения:

эндоскопические операции – у **2** из 27

резекционные вмешательства – у **1** из 13

---

**Летальные исходы – 0**

# Лекарственная терапия – альтернатива хирургическому лечению НЭО желудка I типа ?

## Аналоги соматостатина

- у пациентов с высоким операционным риском
- при мультифокальном типе роста опухолей
- в случаях рецидива после эндоскопического удаления
- необходимость постоянной терапии



**стоимость лечения**

**отсутствует достоверно доказанная эффективность**

## Структура больных НЭО тонкой кишки (n = 39)

| Критерий оценки                                       | Частота выявления (%)             |
|---|-----------------------------------|
| Пол (М\Ж)   | 53,7 / 46,3                       |
| Возраст, лет  | 58,2 ± 3,9                        |
| Локализация опухоли:<br>- тощая<br>- подвздошная      | 23,1<br><b>76,9</b>               |
| Стадия заболевания:<br>- I<br>- II<br>- III<br>- IV   | 1,7<br>3,4<br>20,5<br><b>74,4</b> |
| *Степень злокачественности:<br>- Grade-1<br>- Grade-2 | 56,1<br>43,9                      |

\* Среднее значение индекса пролиферации (Ki-67) – **5,1 ± 2,3 %**

# Особенности лабораторной диагностики НЭО тонкой кишки

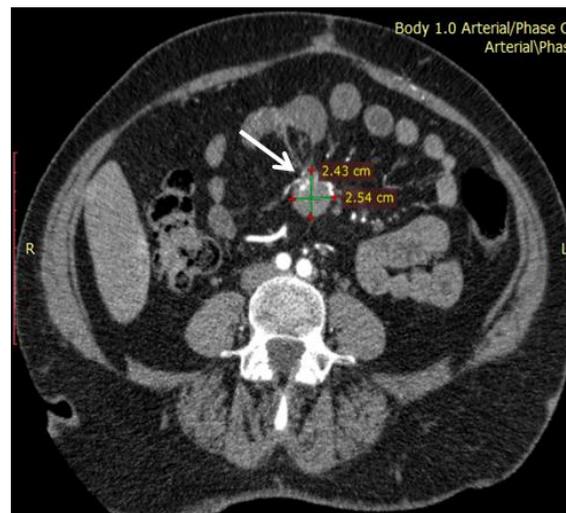
| Лабораторные показатели<br>и их нормальные значения | Стадия заболевания |                       |
|---|--------------------|-----------------------|
|   | I – III            | IV                    |
| <b>Хромогранин-А</b><br>(0 - 100 нг/мл)             | 112,1 ± 63,3       | <b>351 ± 137</b>      |
| <b>Серотонин</b><br>(36 - 82 нг/мл)                 | 250,8 ± 185,2      | <b>1052,4 ± 383,8</b> |
| <b>5-ГИУК</b><br>(0 - 60 нг/мл)                     | 76,9 ± 81,1        | <b>467,5 ± 270,9</b>  |

**p < 0,05**

# Спиральная компьютерная томография – основной метод лучевой диагностики



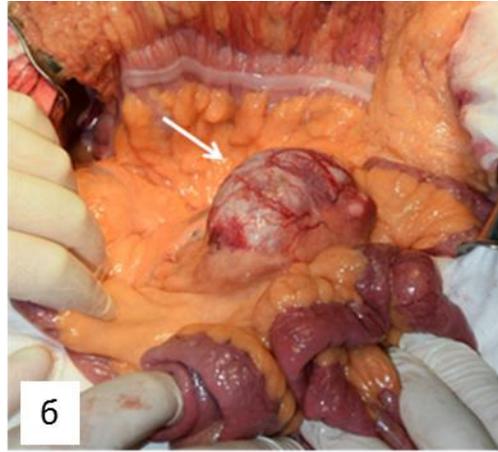
Компьютерная томограмма больной Ф.:  
НЭО тонкой кишки



Компьютерная томограмма больной Ф.:  
опухолевый конгломерат брыжейки

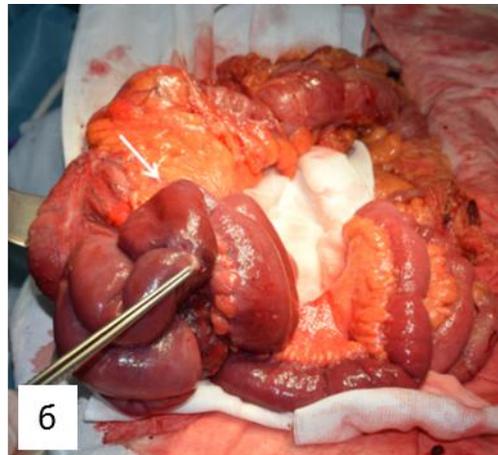
**Опухолевый конгломерат брыжейки –  
характерный лучевой признак НЭО тонкой кишки**  
(нативная плотность –  $46,6 \pm 16,3$  HU; после контрастирования –  $96,8 \pm 23,4$  HU)

**Частота выявления: III ст. – 80 %; IV ст. – 96 %**



**Узловой  
вариант конгломерата  
67,7%**

Узловой вариант опухолевого конгломерата у больного Т.:  
а – компьютерная томограмма; б – интраоперационные изменения



**Диффузно-инфильтративный  
вариант конгломерата  
32,3%**

- осложнения опухолевого процесса – 50%
- трудности определения резектаб-ти – 33%

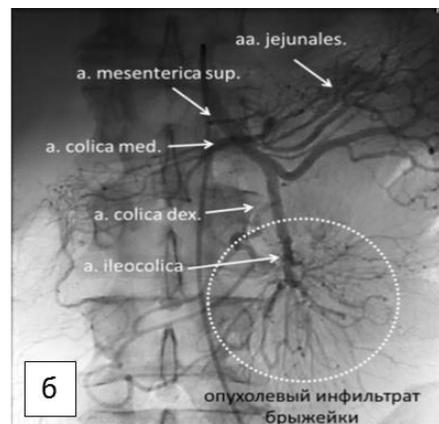
Диффузно-инфильтративный вариант опухолевого конгломерата у больного П.:  
а – компьютерная томограмма; б – интраоперационные изменения

# Ангиография — дополнительный метод определения резектабельности тонкой кишки

**Сомнительная резектабельность (СКТ)**

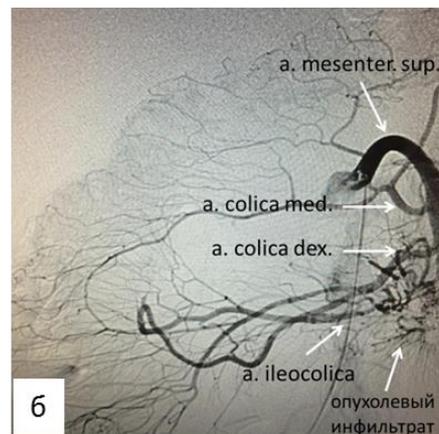


**Опухоль резектабельна (Ангиография)**



Инструментальные методы диагностики у больного П.:

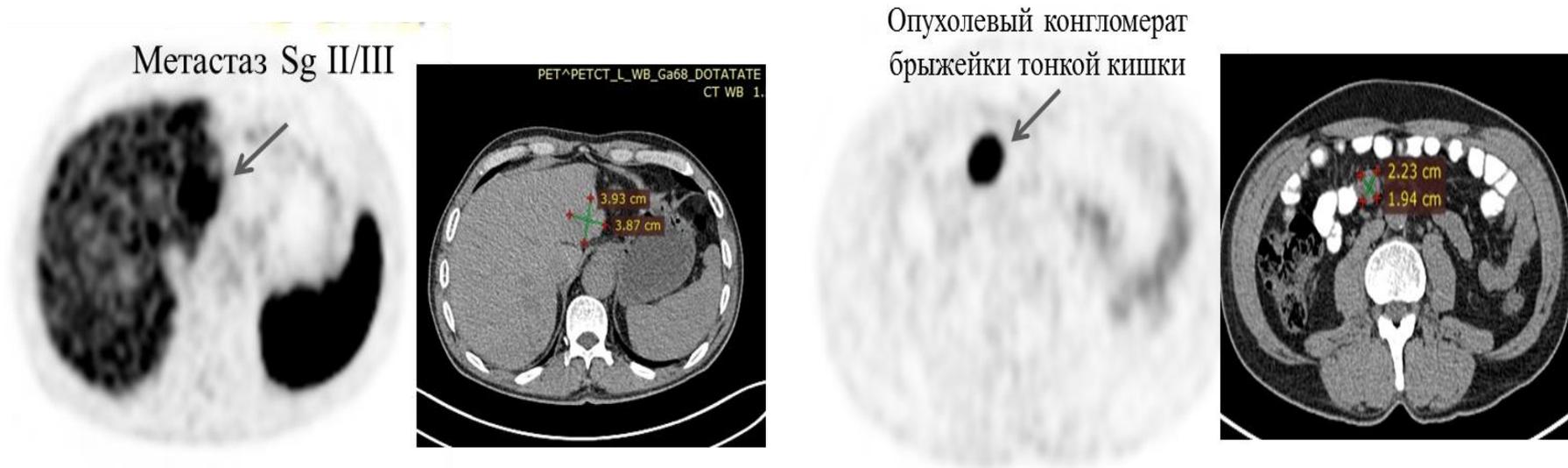
а – компьютерная томограмма; б - ангиограмма



Инструментальные методы диагностики у больного С.:

а – компьютерная томограмма; б - ангиограмма

# ПЭТ-КТ с $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE – дополнительный метод топической диагностики и оценки генерализации



Результаты ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE у больного Ш.:  
а – метастаз Sg II/III печени; б – опухолевый конгломерат брыжейки тон. к-ки.

Virgolini I. et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2012; 37; Sadowski S.M. et al. J. Clin. Oncol. 2016; 34(6); Sundin A. et al. Neuroendocrinology. 2017; 105(3).

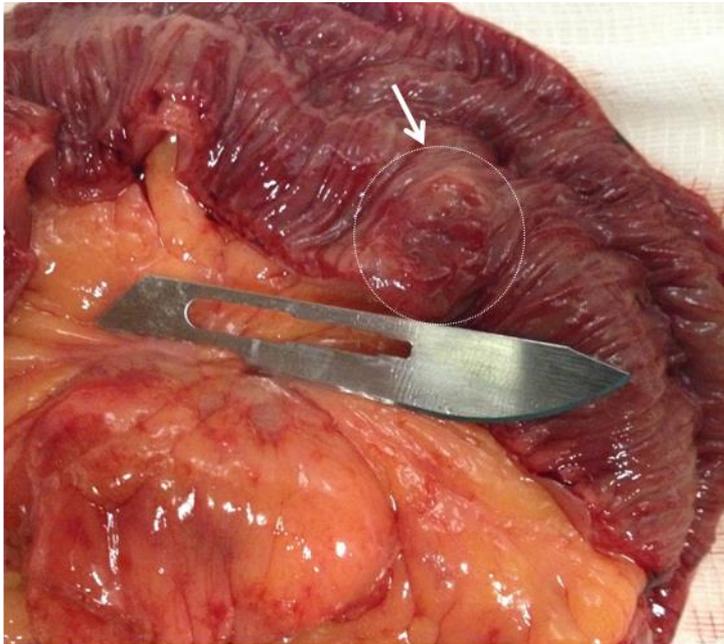
# Результаты применения лучевых методов диагностики

| Метод лучевой диагностики | Чувствительность метода в выявлении (%): |                                   |
|---------------------------|--|-----------------------------------|
|                           | опухоли тонкой кишки                     | опухолевого конгломерата брыжейки |
| УЗИ                       | 2,9                                      | 16,7                              |
| СКТ                       | 6,5                                      | <b>96,4</b>                       |
| МРТ                       | 0  | 42,9                              |
| Ангиография               | 0  | 66,7                              |
| ПЭТ-КТ с $^{68}\text{Ga}$ | <b>60</b>                                | <b>100</b>                        |

## Варианты хирургического лечения (n = 32)

| Вариант оперативного вмешательства               | Стадия заболевания |             |              |              |
|--|--------------------|-------------|--------------|--------------|
|  | I<br>(n=1)         | II<br>(n=2) | III<br>(n=8) | IV<br>(n=21) |
| Эндоскопическое удаление опухоли                 | 1                  | ---         | ---          | ---          |
| Резекция тонкой кишки                            | ---                | 1           | 5            | 7            |
| Резекция тонкой кишки + резекция печени          | ---                | ---         | ---          | 3 / 2**      |
| ПГКЭ* с резекцией тонкой кишки                   | ---                | 1           | 1            | 7 / 2**      |
| ПГКЭ* с резекцией тонкой кишки + резекция печени | ---                | ---         | ---          | 4            |

\* – правосторонняя гемиколэктомия; \*\* – с радиочастотной аблацией метастазов



Макропрепарат НЭО подвздошной кишки  
больного Ш.

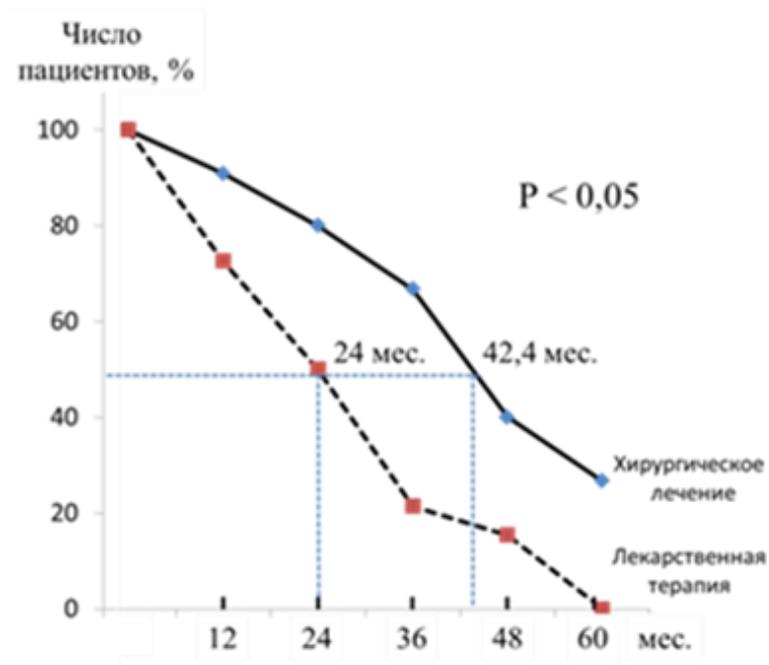


Интраоперационные снимки больного С.  
Множественные (3) НЭО подвздошной кишки

**Средний размер удаленных НЭО -  $14 \pm 2,8$  мм**

**Множественные НЭО - 9,7 %**

# Циторедуктивное удаление первичной опухоли – важный компонент лечения генерализованных НЭО



Увеличивает выживаемость в **1,5 - 2** раза

# Непосредственные результаты хирургического лечения НЭО тонкой кишки

Послеоперационные осложнения – **12,9%**

(в т.ч. III b – IV ст. по Clavien-Dindo – **6,5%**)

---

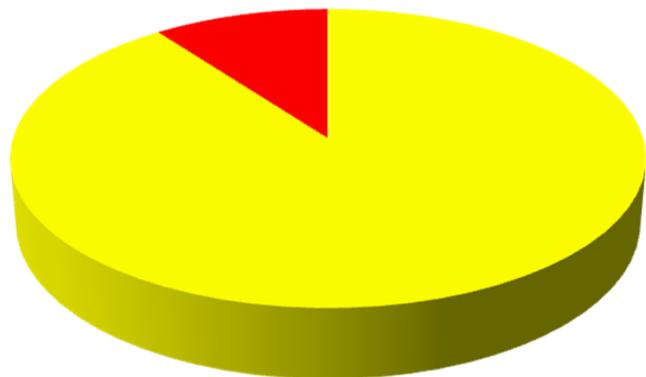
Летальные исходы – **0%**

# Результаты диагностики у больных НЭО без первичного очага

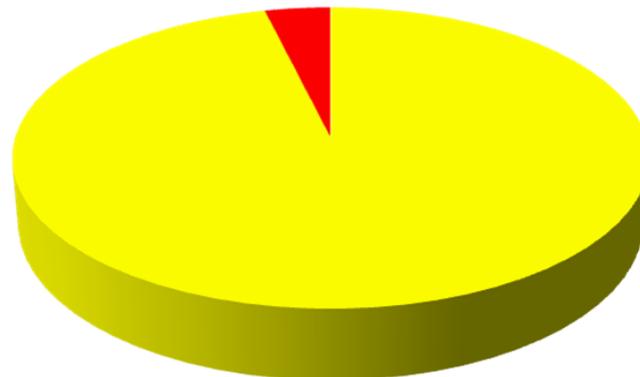
до поступления в клинику

результаты обследования в клинике

n=24



n=9



**НЭО тонкой кишки – 15**  
**НЭО поджелудочной железы - 2**

■ НЭО установленной локализации    ■ НЭО без первичного очага

# Отдаленные результаты лечения НЭО

| Локализация опухоли    |                   | Выживаемость, % |                     |                |                     |
|------------------------|-------------------|-----------------|---------------------|----------------|---------------------|
|                        |                   | 3-летняя        |                     | 5-летняя       |                     |
|                        |                   | Данные клиники  | Данные литературы * | Данные клиники | Данные литературы * |
| Желудок                |                   | <b>83,3</b>     | 62,7                | <b>81,8</b>    | 54,3                |
| Тонкая кишка           |                   | <b>100</b>      | 73,7                | <b>70</b>      | 63,3                |
| Толстая и прямая кишка |                   | <b>66,7</b>     | 67,4                | <b>50</b>      | 58,3                |
| ПЖ                     | инсулинома        | <b>97,7</b>     | 100                 | <b>93</b>      | 96                  |
|                        | нефункционирующие | <b>68,7</b>     | 66                  | <b>53,3</b>    | 56                  |
| НЭО БПО                |                   | <b>14,3</b>     | ---                 | ---            | 17                  |

Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Лысанюк М.В. и соавт. Таврич. мед.-биол. вест. 2018; 1;  
 Yao J.C. et al., J. Clin. Oncol. 2008; 26(18); Lawrence B. et. al.. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2011; 40(1);  
 Crippa S. et al. Arch. Surg. 2012; 147(3); Begum N. et al. World J. Surg. 2015; 39(6); Dasari A. et al. JAMA Oncol. 2017 3(10) .

# Заключение

НЭО представляют мультидисциплинарную проблему, решение которой возможно при рациональном взаимодействии специалистов различного профиля, что позволяет провести исчерпывающую диагностику, определить оптимальную тактику лечения, улучшить результаты и качество жизни пациентов





**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