



***Первый МГМУ
имени И.И. СЕЧЕНОВА***



**Перспективы диагностики и
хирургического лечения
функционирующих НЭО
поджелудочной железы.**

**Вице-президент МОЛНЭО, проф.
А.В. Егоров**

2016

Частота и структура НЭО поджелудочной железы

15-20 случаев на 1 млн населения

В России ежегодно до 2000-3000 новых случаев заболевания

1. Функционирующие (50-60%)

- Инсулинома 60-75%
- Гастронома 20-30%
- ВИПома 3-5 %
- Глюкагонома 2-8 %
- Соматостатинома 0,5-1%
- РРома 0,5-1%

2. Нефункционирующие

- 3-10% от всех образований поджелудочной железы
- 40-50% от всех НЭО поджелудочной железы

(Dadan J et al.2008, Halfdanarson T. R. et al. 2009, Jensen R.et al. 2006; Norton J.A., 2003). .

Доброкачественных НЭО не
существует!

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

Злокачественный потенциал –
даже при Grade 1

Задачи диагностики НЭО

- ✓ Синдромный диагноз при функционирующих НЭО: клинический (*хирурги, эндокринологи, гастроэнтерологи, онкологи, дерматологи, неврологи и психиатры*) + лабораторная диагностика.
- ✓ Топическая диагностика.
- ✓ Определение характера при случайно выявленной опухоли.
- ✓ Исключение синдрома МЭН.
- ✓ Морфологическая диагностика.

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МЭН.

- **ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**

- ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ (СЫВОРОТОЧНЫЙ КАЛЬЦИЙ, ПАРАТГОРМОН, ГАСТРИН, ИНСУЛИН, ХРОМОГРАДИН А, ПРОЛАКТИН)
- ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НА ПРЕДМЕТ ВЫЯВЛЕНИЯ АДЕНОМ И ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ВОЗМОЖНЫХ «ОРГАНОВ МИШЕНЕЙ» (ГИПОФИЗ, ПАРАЩИТОВИДНЫЕ И ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗЫ, НАДПОЧЕЧНИКИ)
- ИССЛЕДОВАНИЕ СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА
- В РЯДЕ СЛУЧАЕВ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УДАЛЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ОКРУЖАЮЩЕЙ ПАРЕНХИМЫ

Лечение НЭО П.железы

- Хирургическое

- ✓ Радикальное
- ✓ Циторедуктивное
- ✓ Селективная ХТ, физическая и химическая деструкция опухоли и МТС

- Медикаментозное

- ✓ Биотерапия
- ✓ Иммуноterapia
- ✓ Химиотерапия

- Радиоизотопное

- Комбинированное

Место хирургического лечения в терапии НЭО.

Основная цель: полное удаление опухоли и ее метастазов или максимально возможная циторедукция.

Варианты проведения:

- Только хирургическое лечение;
- Сочетание с послеоперационной химио-, биотерапией, в том числе и селективной;
- Сочетание с химиоэмболизацией (в т.ч. первичной опухоли) и методами химического и физического воздействия на опухоль.

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 и лапароскопические и робот-ассистированные вмешательства .
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.

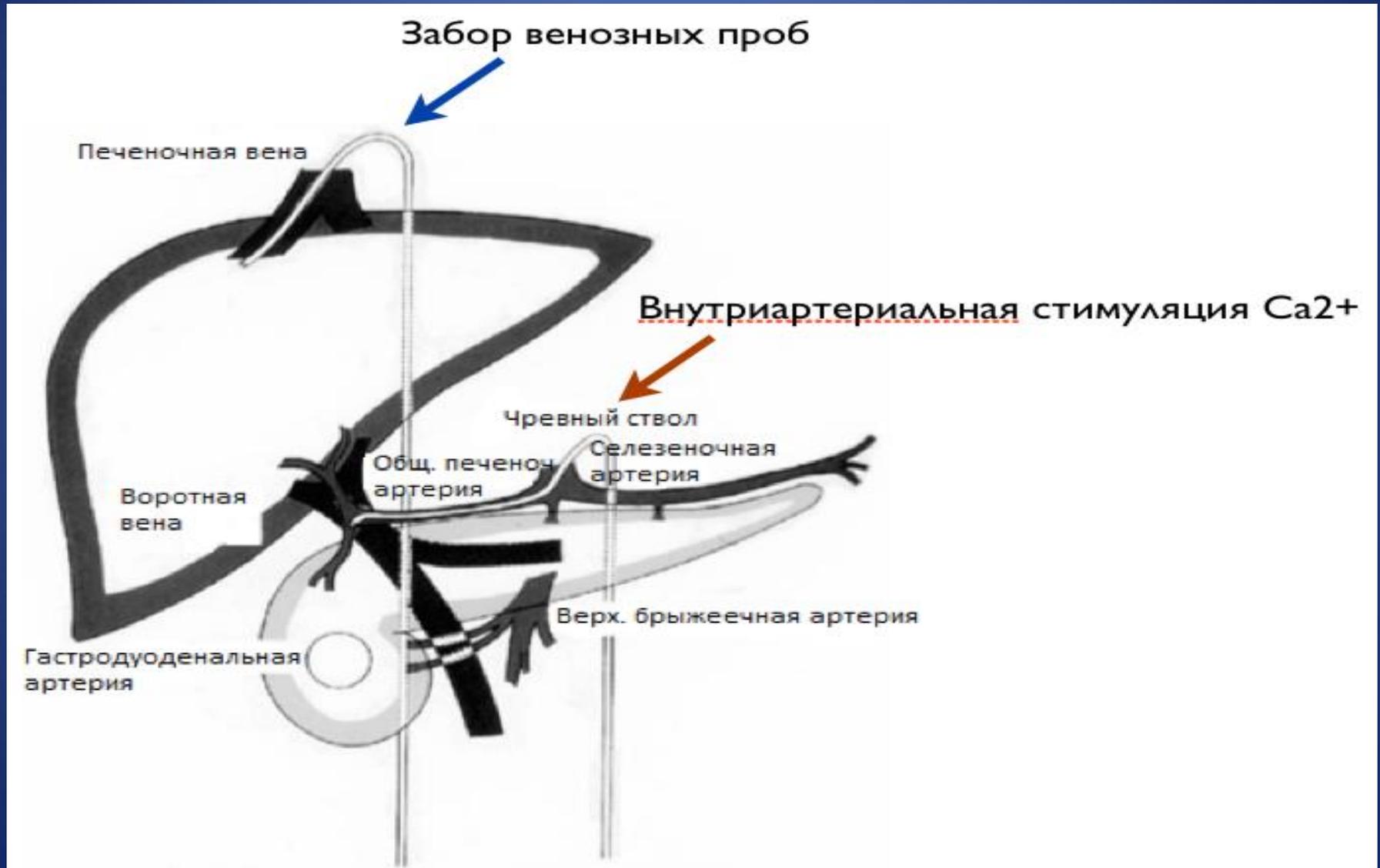
МЕТОДЫ ДООПЕРАЦИОННОЙ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ.

- УЗИ
- МСКТ С В\В КОНТРАСТИРОВАНИЕМ
- МРТ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ
- ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ УЗИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ
- **СЦИНТИГРАФИЯ СОМАТОСТАТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (ССР)**
- АНГИОГРАФИЯ
- ЧРЕСКОЖНЫЙ ЧРЕСПЕЧЕНОЧНЫЙ ЗАБОР КРОВИ ИЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ (ЧЗКВ), АРТЕРИАЛЬНО СТИМУЛИРОВАННЫЙ ЗАБОР КРОВИ (АСЗК)
- **ПЭТ-КТ с Ga 68 –ДОТА-ТОС**

Опыт КФХ им. Н.Н. Бурденко ПМГМУ им.
И.М. Сеченова по лечению гормонально-
активных НЭО ПЖ (n=255) .

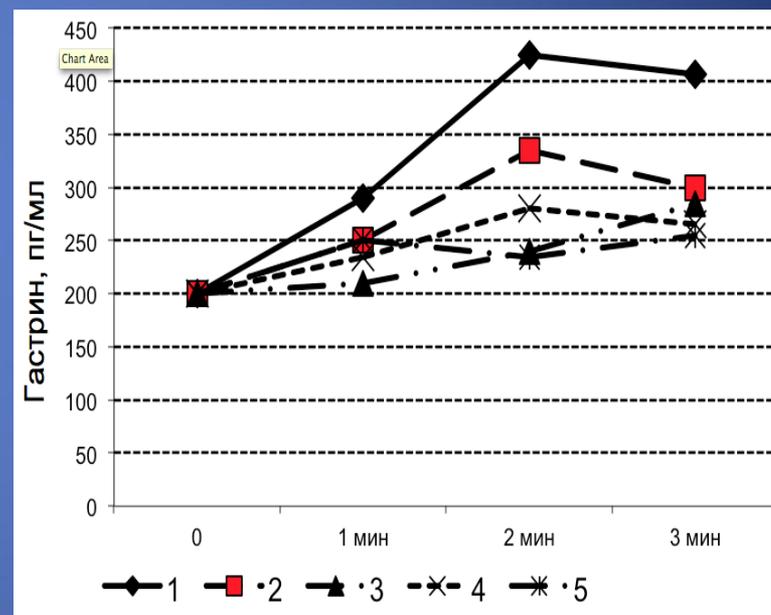
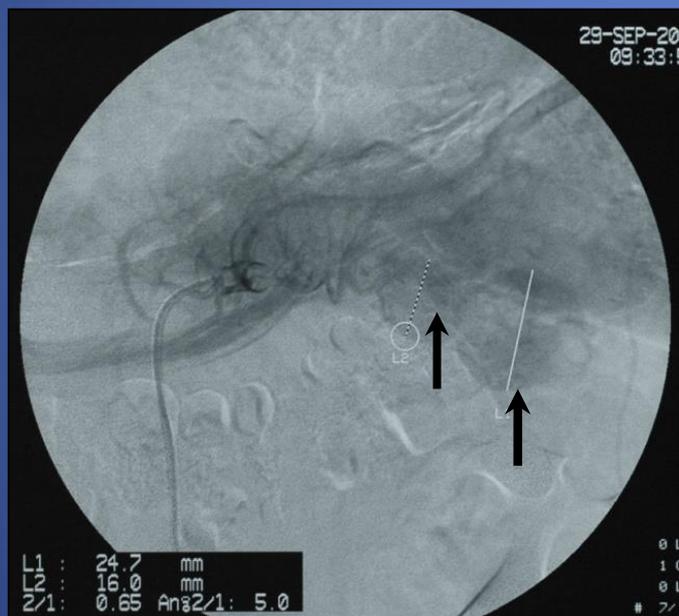
- Инсулиномы -205.
- Гастроиномы -46.
- ВИПомы – 2
- Глюкагономы -2.

Схема установки катетеров при АСЗК (более 150 исследований).



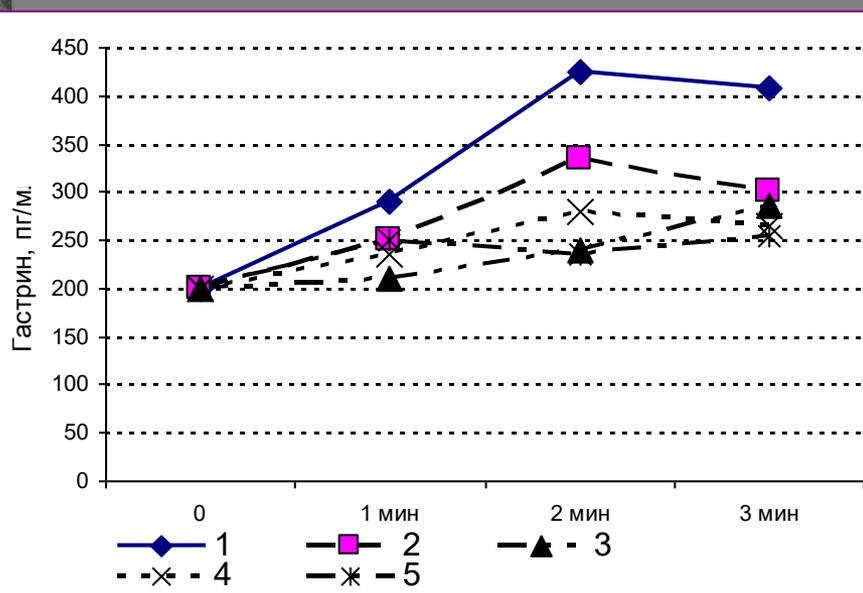
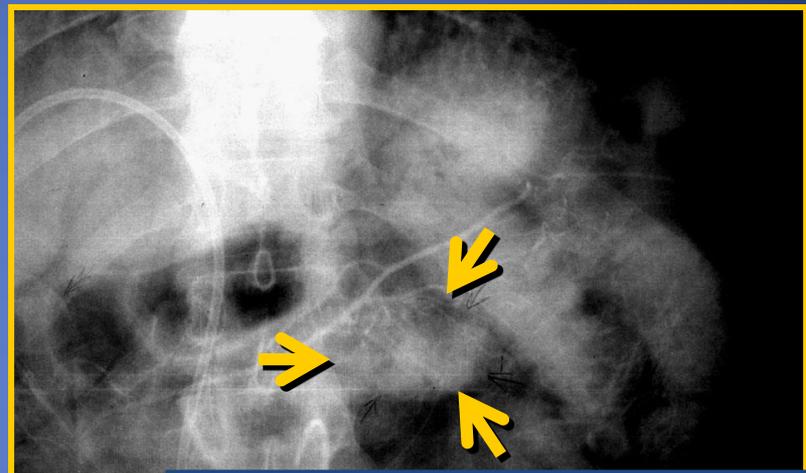
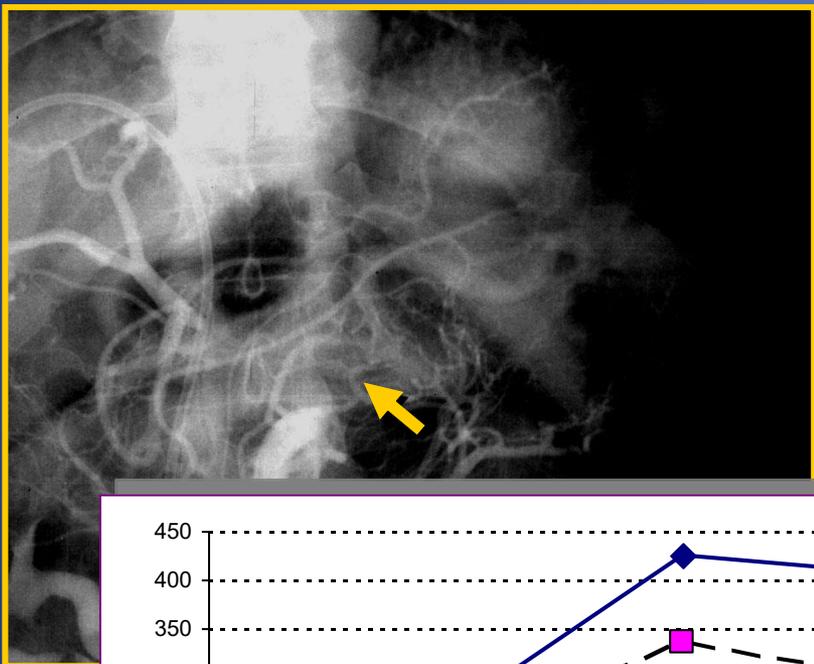
СОЧЕТАННОЕ АНГИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (В/МЕЗЕНТЕРИКОГРАФИЯ + АСЗК).

2 гастриномы хвоста поджелудочной железы,
кровооснабжающиеся из селезеночной артерии.



СОЧЕТАННОЕ АНГИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (В/МЕЗЕНТЕРИКОГРАФИЯ + АСЗК).

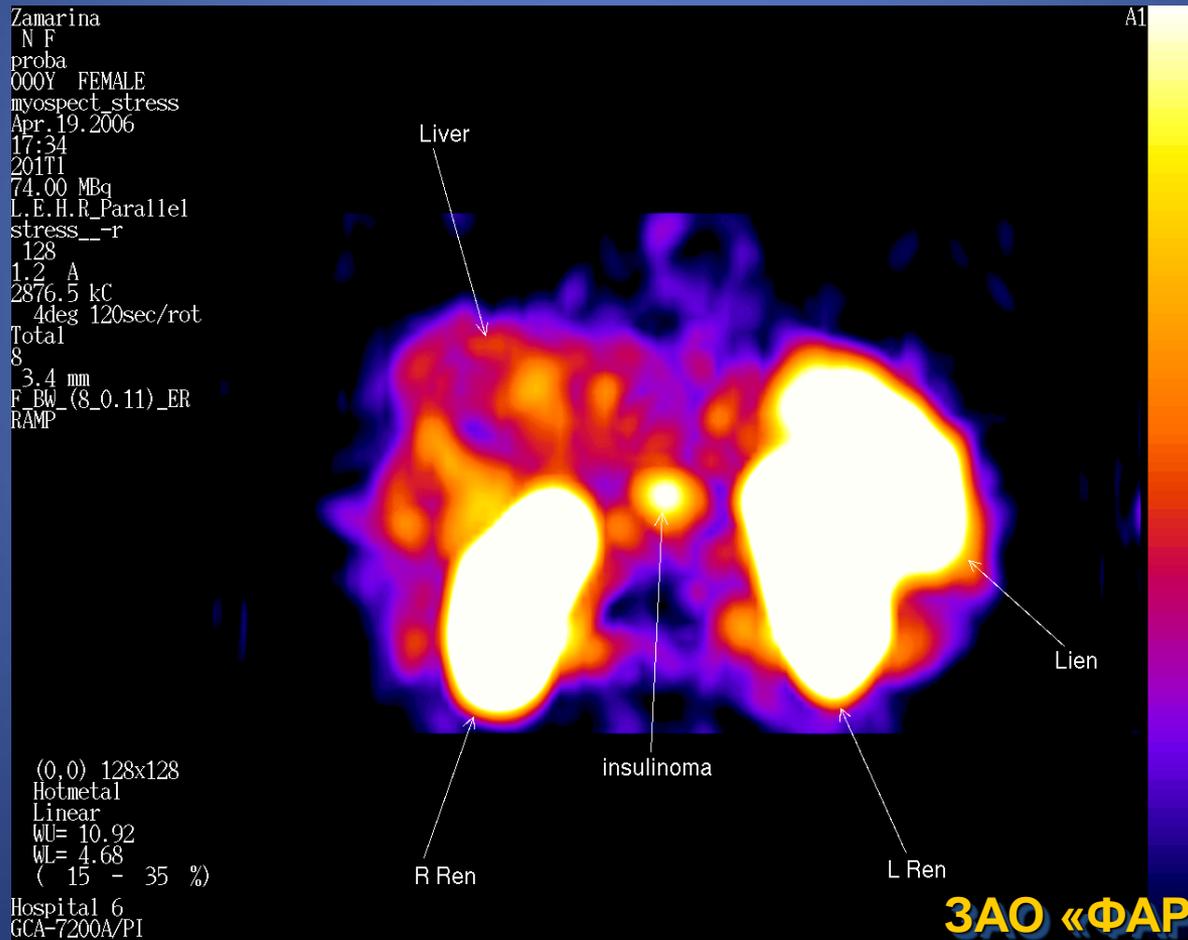
инсулинома ТЕЛА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВАРИАНТ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ОПУХОЛИ.



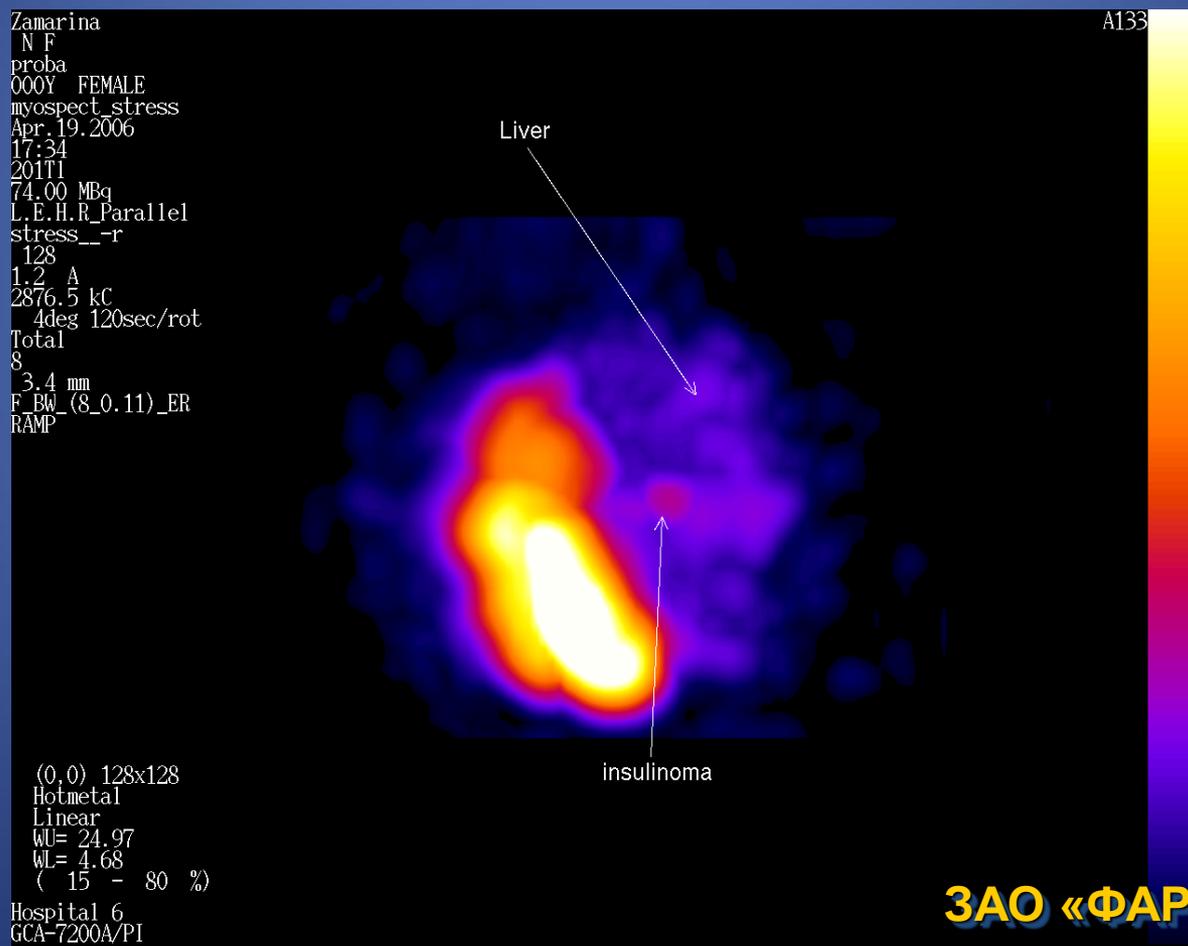
Данные АСЗК. Точки стимуляции в порядке проведения исследования:

- 1 — верхняя брыжеечная артерия
- 2 — дистальный отдел селезеночной артерии
- 3 — проксимальный отдел селезеночной артерии
- 4 — правая печеночная артерия
- 5 — желудочно-двенадцатиперстная артерия

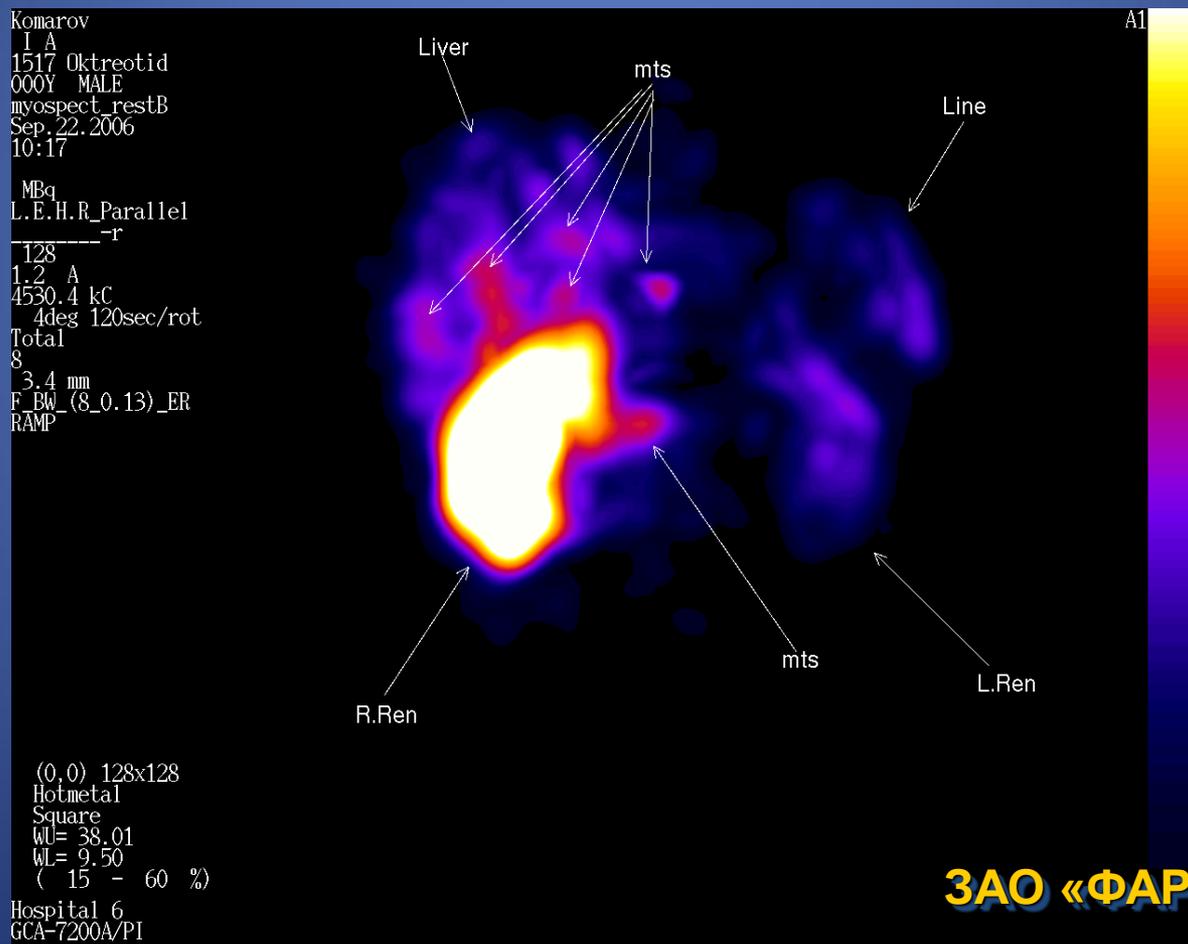
Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с октреотидом, ^{111}In у пациента с инсулиномой головки ПЖ



ССР с октреотидом, ^{111}In у пациента с инсулиномой головки ПЖ



ССР с октреотидом, ^{111}In у пациента с множественными метастазами НЭО ПЖ в печень



НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИОУЗИ.

- БЕЗ ИОУЗИ - 15%
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОШИБОК
- В 96% - ВЫЯВЛЕНИЕ ВСЕХ
ОПУХОЛЕЙ
- В 80% ИСКЛЮЧЕНИЕ ОПУХОЛИ
ПРИ НЕЗИДИОБЛАСТОЗЕ

Причины изменения подходов к топической диагностике

- ✓ ИОУЗИ (1988 год);
- ✓ Сочетанное ангиографическое исследование (1991-1994гг.);
- ✓ ЭНДОУЗИ (2003год);
- ✓ МСКТ (2000-2008гг);
- ✓ ССР In 111 и ПЭТ Ga 68 –ДОТА-ТОС (2008-2015)

Чувствительность методов топической диагностики.

	1990-1999	2000-2008	2009-2015
УЗИ	41%	58%	70%
КТ	18%	53%	71%/80%
МРТ	-	63%	-
ЭндоУЗИ	-	74%/98%	82%/95%
АСЗК	89%/94%	89%/96%	67% (12/18)/100%
Комплексная д-ка	94%	96%	100%
ИОУЗИ(вкл. множественные НЭО)	96%	97%	95%

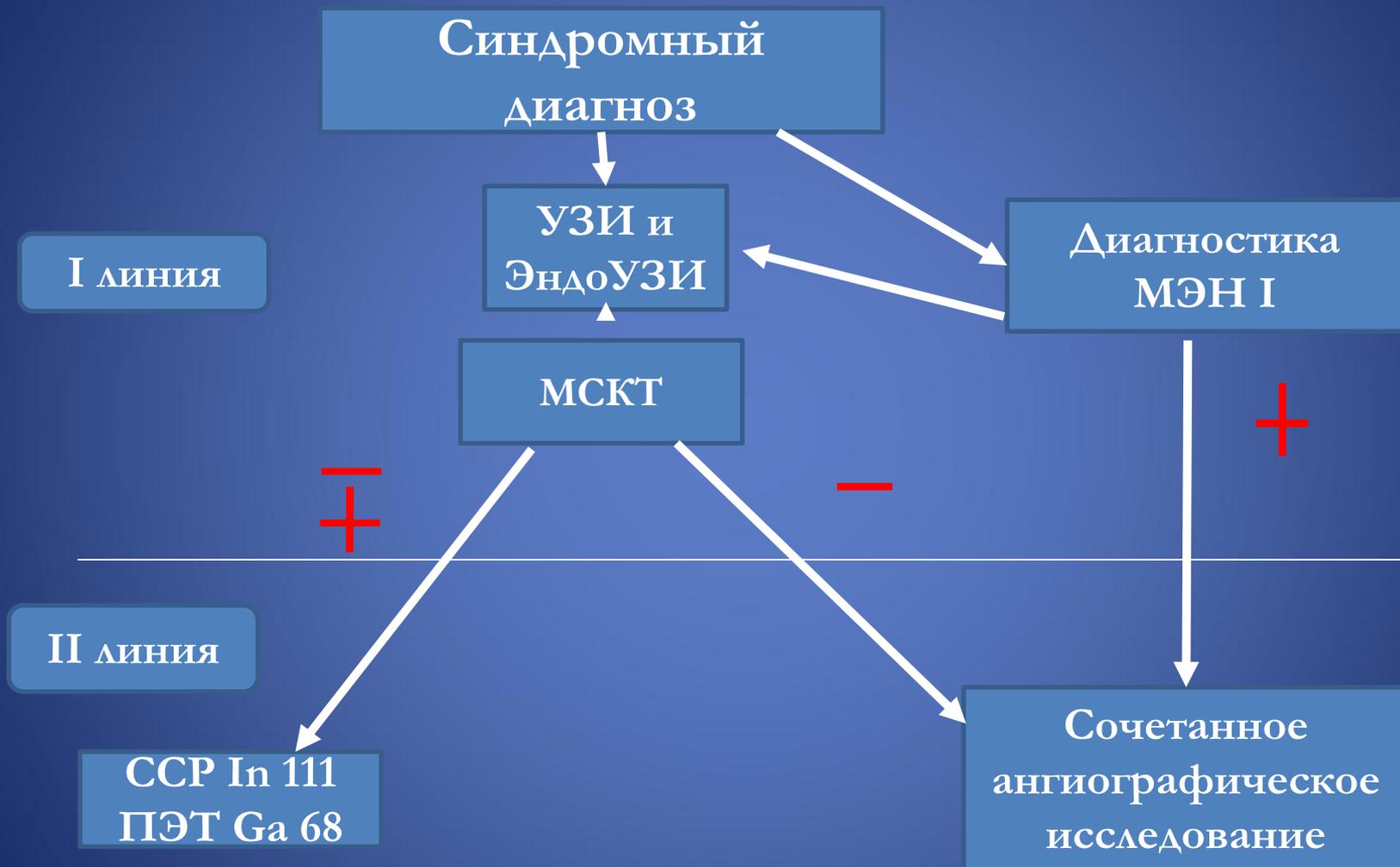
Эволюция топической диагностики инсулинпродуцирующих опухолей в КФХ в наши дни (1).

- ✓ Отказ от МРТ в пользу МСКТ (особенности накопления опыта)
- ✓ ЭНДОУЗИ «золотой стандарт» неинвазивной диагностики – чувствительность при солитарных 95%; множественных – 82%.
- ✓ Сужение показаний к сочетанному ангиографическому исследованию:
- ✓ неоднозначный диагноз при комплексном обследовании, в т.ч. рецидив опухоли и повторные операции; исключение незидиобластома, в некоторых случаях выявление функционирующих НЭО при синдроме МЭН 1.

Эволюция топоческой диагностики инсулинпродуцирующих опухолей в КФХ в наши дни (2).

- Использование ССР $In111$ в сложных диагностических случаях, метастатическом поражении, для определения показаний и оценки эффекта проведения биотерапии.

Алгоритм дооперационной топической диагностики в КФХ в настоящее время.



Заключение.

- ✓ Дооперационная топическая диагностика необходима!
(↓ интраоперационных ошибок при множественных опухолях в 1,5-3 раза, ↓ частоты п/о осложнений на 13,6%).
- ✓ ЭндоУЗИ + МСКТ - «золотой стандарт» .
- ✓ ССР In 111 и ПЭТ Ga 68 (вторая линия)- неясный диагноз, МТS НЭО, подбор био- и радионуклидной терапии.
- ✓ АСЗК (вторая линия).
- ✓ Без ИОУЗИ нет операции (лапаротомный доступ – чувствительность – 95-100%, лапароскопический – 91%(21/23)).

Показания к операции без дооперационной топической локализации гормональноактивной опухоли

Инсулинома (подтвержденный органический гиперинсулинизм)– операция.

Глюкагонома- операция \pm .

Гастронома, карциноид, ВИПома
подтвержденные лабораторными данными)-
операция —.

Операция при МЭН.

Показана:

Инсулинома

Глюкагонома

ВИПома

Карциноид

Однако, объем отличается от таковой при спорадической опухоли.

Спорный вопрос: топически локализованные гастриномы.

Не показана:

Топически не выявленные гастриномы.

Принципы хирургического лечения
злокачественных гормонально-активных
НЭО (отдаленные метастазы, инвазия в
соседние органы, G 2-3).

- Максимальный радикализм с лимфаденэктомией.
- Максимальная циторедукция с последующей физической деструкцией метастазов и химио- и биотерапией.
- При невозможности удаления отдаленных метастазов предпочтение органосберегающим операциям на ПЖ.

Результаты лечения (более 60% пациентов).

Частота рецидива НЭО или симптомов заболевания
после радикальных хирургических вмешательств.

ТИП ОПУХОЛИ	данные КФХ им. Н.Н. Бурденко
ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ	5,2%
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ	20%
НЕЗИДИОБЛАСТОЗ	50%
МЭН	21%

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЭО

Виды лечения	5-летняя переживаемость
	Данные КФХ
Радикальное хирургическое	87%
Энуклеация (гастриномы, инсулиномы) n-7	86%
Циторедуктивная операция + ХЭПА + РЧА + склеротерапия	55%
Циторедуктивная операция + биотерапия(октреотид-Депо)	83%
химио + биотерапия(октреотид – Депо)	65% 80% (3 года)
Симптоматическое	0

Приоритет в лечении?

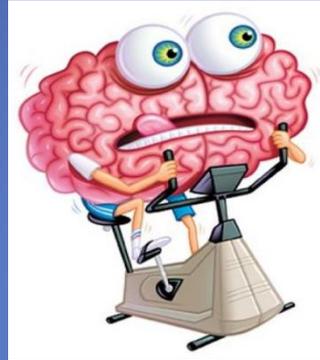
Радикальная операция?



ДА!!!

Приоритет в лечении?

Опухоль нерезектабельная или mts



Химио- биотерапия
+ ХЭПА +МВА

Циторедуктивная
операция

! Комбинированное лечение !

*Место малоинвазивных
хирургических методик в лечении
нейроэндокринных опухолей
поджелудочной железы ?*

Малоинвазивные интервенционные методы лечения опухолей паренхиматозных органов.

- **Химические**
 - этаноловая аблация;
 - уксуснокислотная.
- **Термические**
 - радиочастотная термоаблация (РЧА);
 - микроволновая (МВА);
 - ультразвуковая термоаблация (высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук)-HIFU;
 - лазерная – интерстициальная термотерапия (LITT);
 - криоаблация
- **Селективная артериальная эмболизация.**

- **Радиочастотная абляция** - метод нагревания тканей вокруг специального электрода, погруженного в опухолевый очаг, посредством радиочастотной энергии – радиоволн частотой 450–500 кГц.
- **Микроволновая абляция**- — один из современных методов воздействия на опухолевую ткань. Направленное электромагнитное поле вызывает агитацию молекул воды в окружающих тканях, создавая фрикционный нагрев и коагуляционный некроз клеток (Simonetal., 2005)

Осложнения при воздействии на опухоли поджелудочной железы.

РЧА

- Инфицирование , перитонит, сепсис
- Кровотечение
- Острый панкреатит
- Панкреатические свищи
- Перфорация двенадцатиперстной кишки
- Биллиарный свищ
- Тромбоз воротной вены
- Острая почечная недостаточность

Friedman V, 2004; Varshney S, 2006, Pezzilli R. et al., 2008; Sandberg A, 2010

МВА

- Кровотечения
- Острый панкреатит
-
- **осложнений в 4 раза меньше**

Riadh W. Y. Habash, 2007

Показаний к использованию
РЧА и МВА при НЭО
поджелудочной железы в
литературе нет.

Опыт 5 МВА при ГА НЭО ПЖ в сравнении с литературными данными.

1. МВА достаточно перспективный и эффективный метод деструкции гормонально-активных опухолей поджелудочной железы и с целью контроля гормонального синдрома.
2. Преимущество перед РЧА несомненно (по данным литературы).
3. Критерии безопасности и радикализм??? **Требуют изучения!**

Пациент Р., 81год

- Диагноз основной: органический гиперинсулинизм. Инсулинпродуцирующая опухоль головки поджелудочной железы.
- Диагноз сопутствующий: хронический калькулезный панкреатит. Вирсунголитиаз. Желчнокаменная болезнь. Первично-хронический холецистит. Гипотиреоз. Ожирение II степени. Тугоухость. Атеросклероз аорты, коронарных артерий, мозговых артерий, брахиоцефальных артерий. Гемодинамически значимый стеноз левой ВСА (до 85%).
- Энцефалопатия смешанного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная). ОНМК (2008г). ХСН. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ 2000г) (ФВ 45%). ХОБЛ. Хронический обструктивный бронхит. Хроническая ишемия мозга.

Пациент Р., 81год

- **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

- **Жалобы**: на приступы дезориентации в пространстве, потери сознания возникающие при перерывах в 3-4 часа приемах пищи, купирующиеся приемом быстроусвояемых углеводов, введением 10% и 40% растворов глюкозы, снижение памяти, «заторможенность».
- **Анамнез заболевания**: с 2009г- впервые клиника гипогликемической болезни.
- Триада Уиппла (приступы потери сознания, уровень глюкозы крови– ниже 3ммоль/л, после введения р-ра глюкозы 40% приступы купировалсь). Частота приступов - раз в полгода.
- За последний месяц приступы -ежедневные.
- За последнюю неделю приступы -каждые 4-5 часов.

Пациент Р., 81год

- **Лабораторная диагностика**

insulin 49 мкМЕ/мл и С-peptide 4402 пмоль/л (в 2 раза больше нормы)

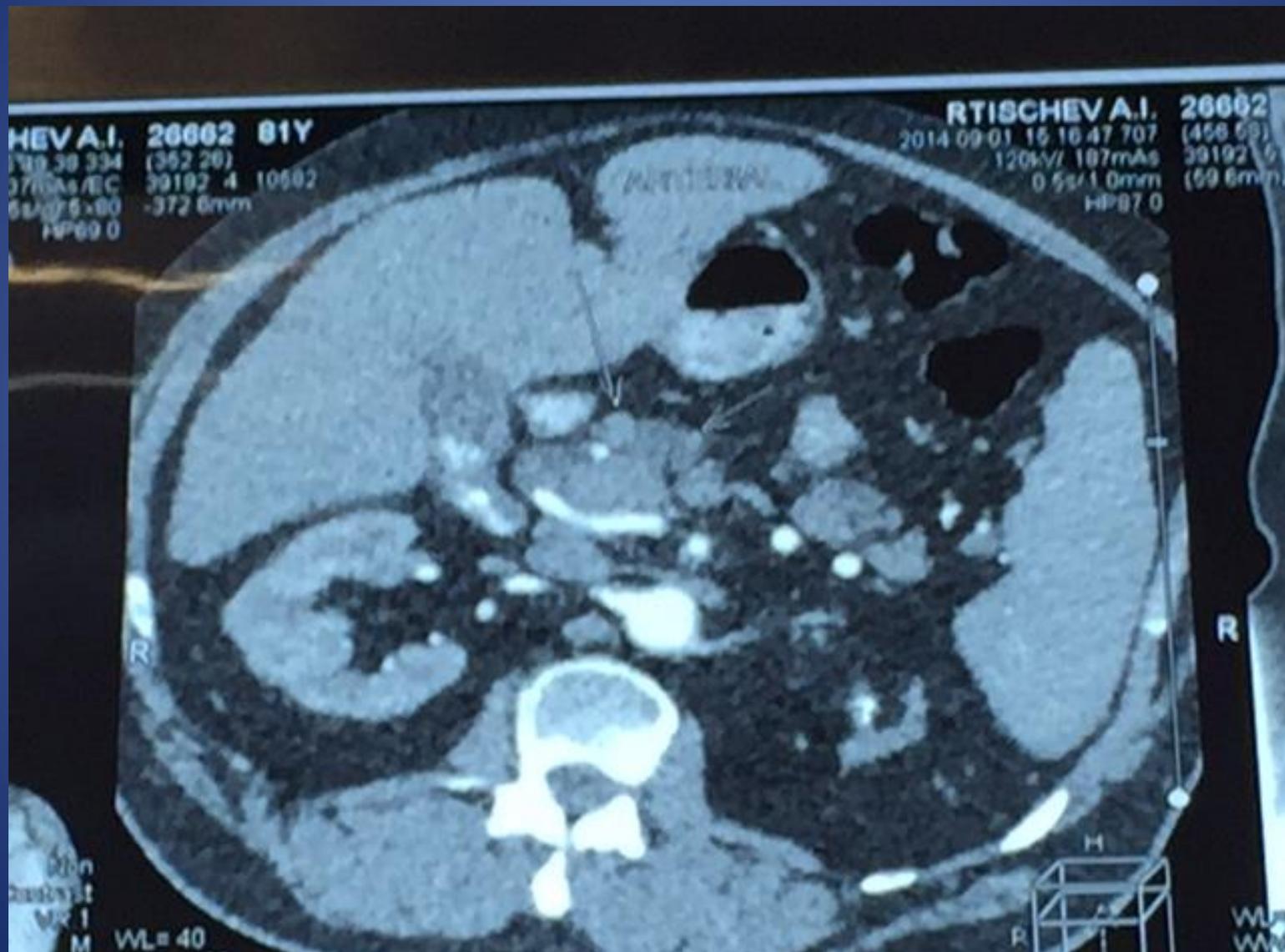
Топическая диагностика.

УЗИ и КТ: калькулезный панкреатит. В головке железы определяется округлое образование, прилежащее к двенадцатиперстной кишке, с четкими контурами, размерами 11x8мм, интенсивно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу исследования. Панкреатический проток на расстоянии 5 мм от опухоли.

Исключение синдрома МЭН1 типа: уровень паратгормона, ионизированного кальция и фосфора, пролактина в пределах нормы.

УЗИ щитовидной и паращитовидных желез, КТ брюшной полости аденом надпочечников, паращитовидных желез не выявлено.

Пациент Р, 81год.



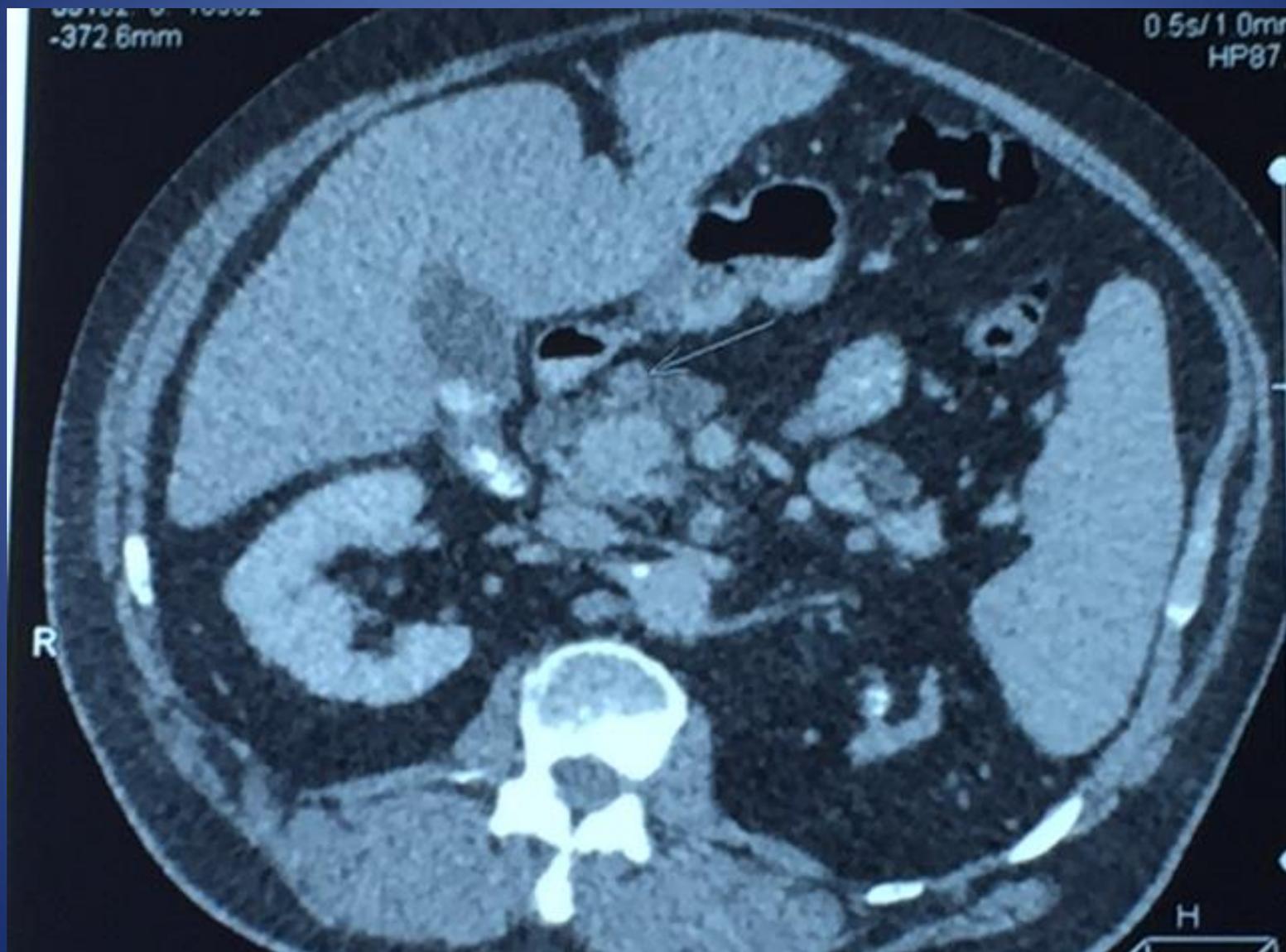
Пациент Р, 81год.

- По жизненным показаниям пациенту необходимо хирургическое лечение, однако учитывая тяжелые сопутствующие заболевания оперативное лечение традиционным способом (лапаротомия или лапароскопия, энуклеация образования) связано с крайне высоким риском.
- 18.09.2014г.– микроволновая абляция инсулиномы поджелудочной железы под УЗ-контролем – зонд 14G 120С экспозиция 5 минут.

Пациент Р, 81год

- Гормональное исследование (интраоперационный забор):
- До МВА: insulin 21 мкМЕ/мл; C-peptide 2208 пмоль/л;
- через 5 мин после МВА: insulin 79.9 мкМЕ/мл; C-peptide 5660 пмоль/л;
- Через 20 мин после МВА: insulin 23.9 мкМЕ/мл; C-peptide 2138 пмоль/л.

Пациент Р, 81год



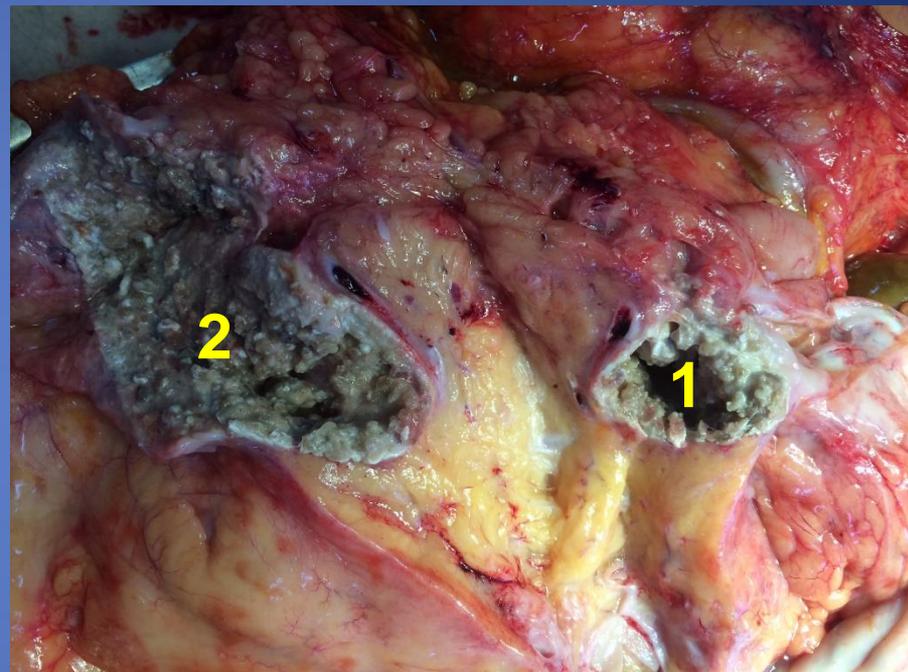
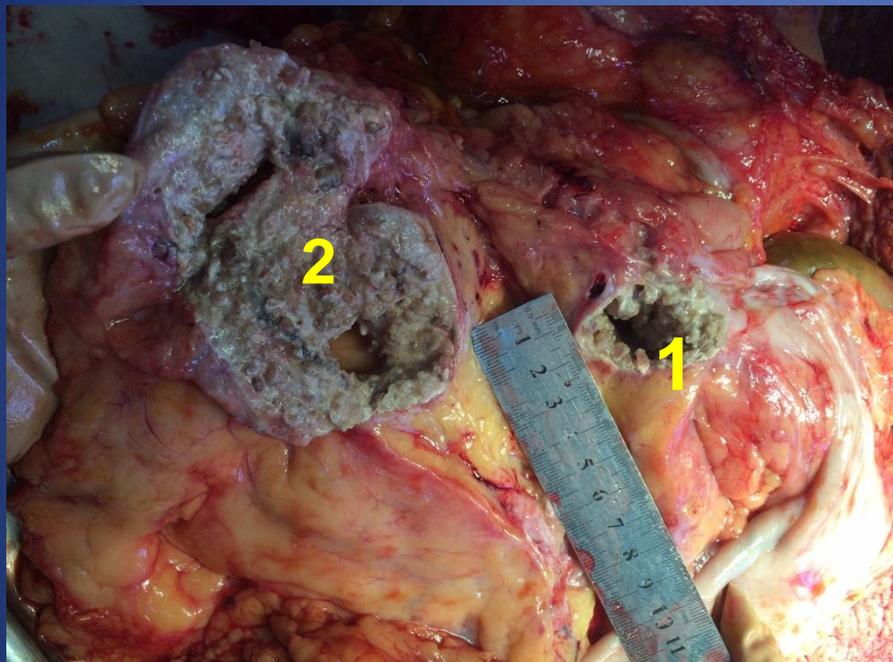
Пациент Р, 81год

- УЗИ на 4 сутки: в головке железы гипоэхогенное образование с четкими контурами, размерами 3,5x2,4см (зона абляции). В других отделах патологических изменений не выявлено.
- УЗИ на 6 сутки: отмечается уменьшение в размерах зоны абляции.
- Послеоперационный период протекал гладко, без особенностей. Показатели гликемии в течении суток от 4ммоль/л до 7ммоль/л.

Пациент Р, 81год

- На 7 сутки был выписан.
- Через три недели по поводу критического стеноза левой ВСА, состояние после ОНМК. Извитость ВСА с обеих сторон выполнена каротидная эндартерэктомия.
- Уровень глюкозы крови 4-6 ммоль/л. Гипогликемических состояний не было.
- На 6 сутки п/о –инфаркт миокарда – через сутки exitus letalis. Причина смерти –острый инфаркт миокарда.

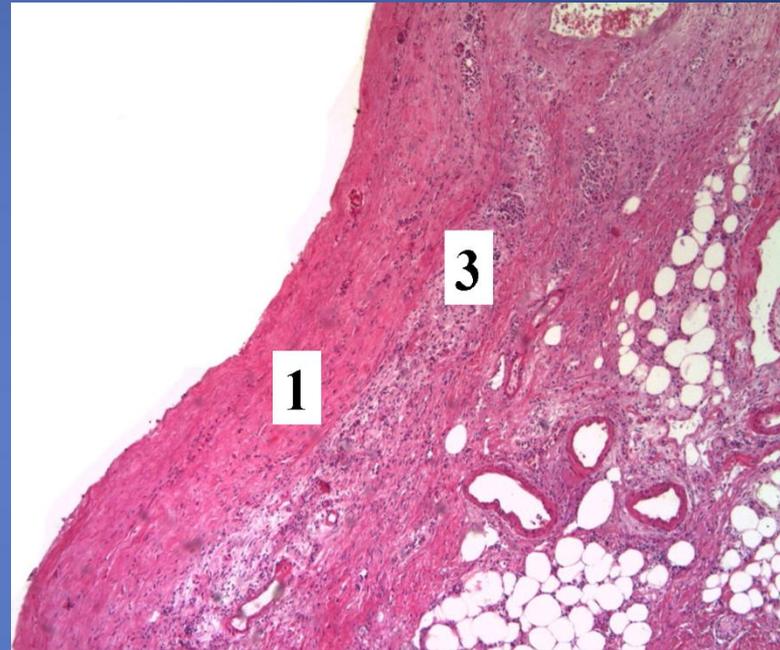
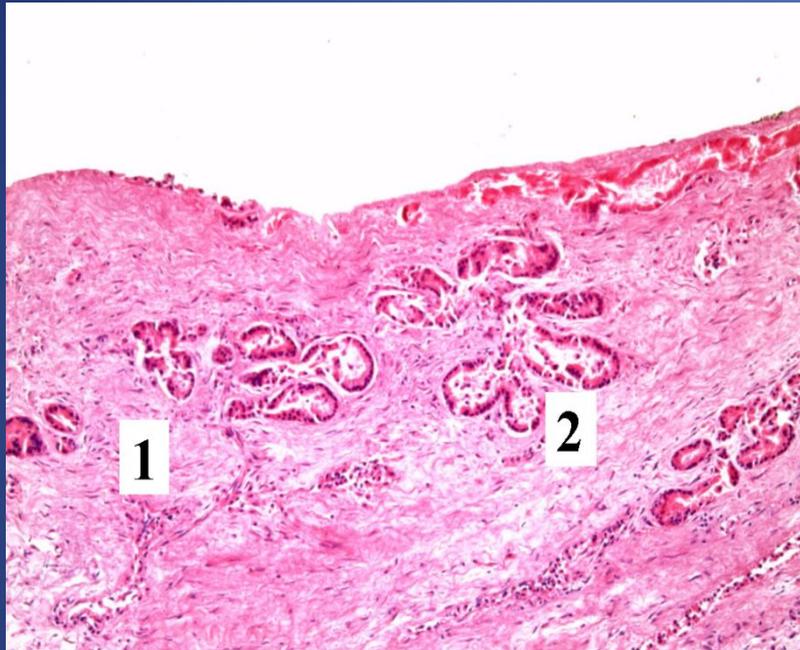
Макропрепарат поджелудочная железа



1-зона некроза опухоли;
2- ткань поджелудочной железы.

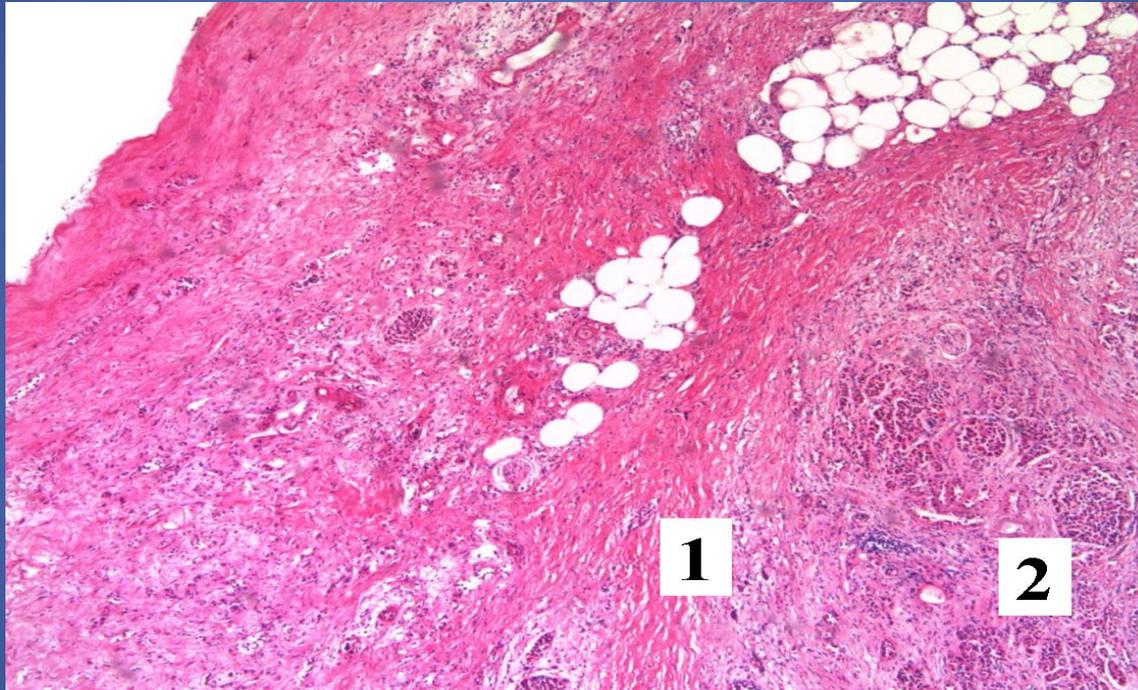
Пациент Р, 81год

поджелудочная железа зона МВА



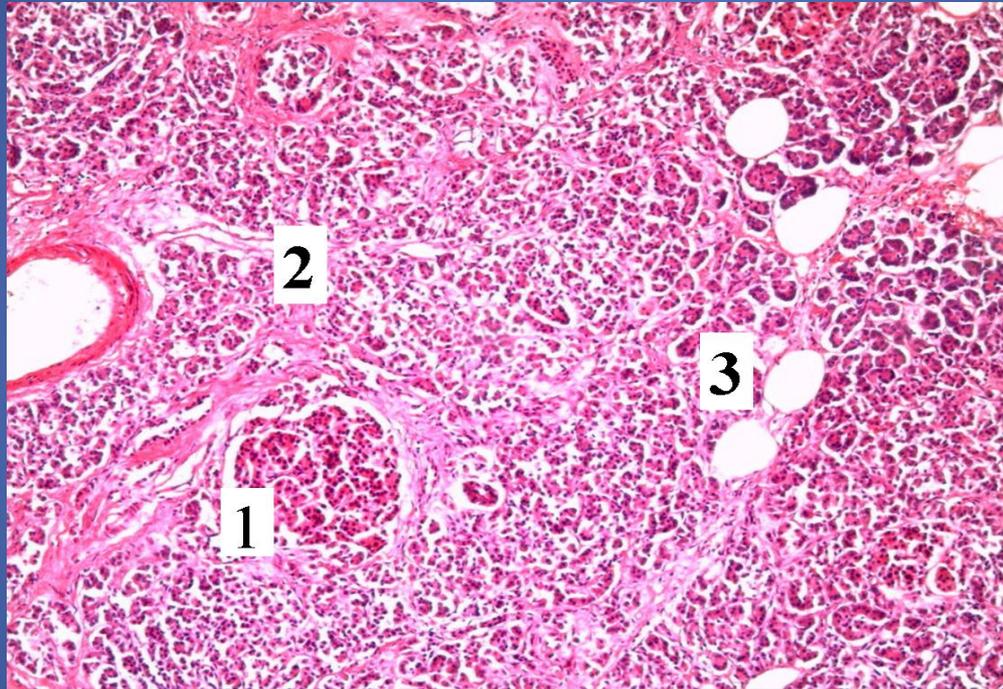
- Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение x100
- 1- рубцовая соединительной ткань, замещающей паренхиму поджелудочной железы; 2- группы клеток инсулярного происхождения; 3- признаки хронического воспаления (3).

Пациент Р, 81год поджелудочная железа зона МВА



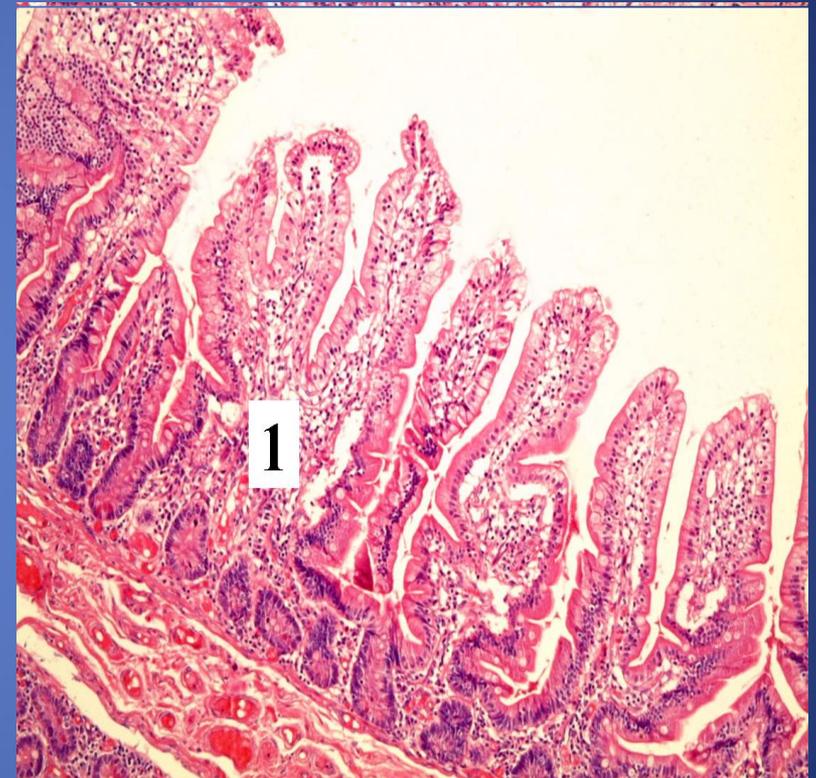
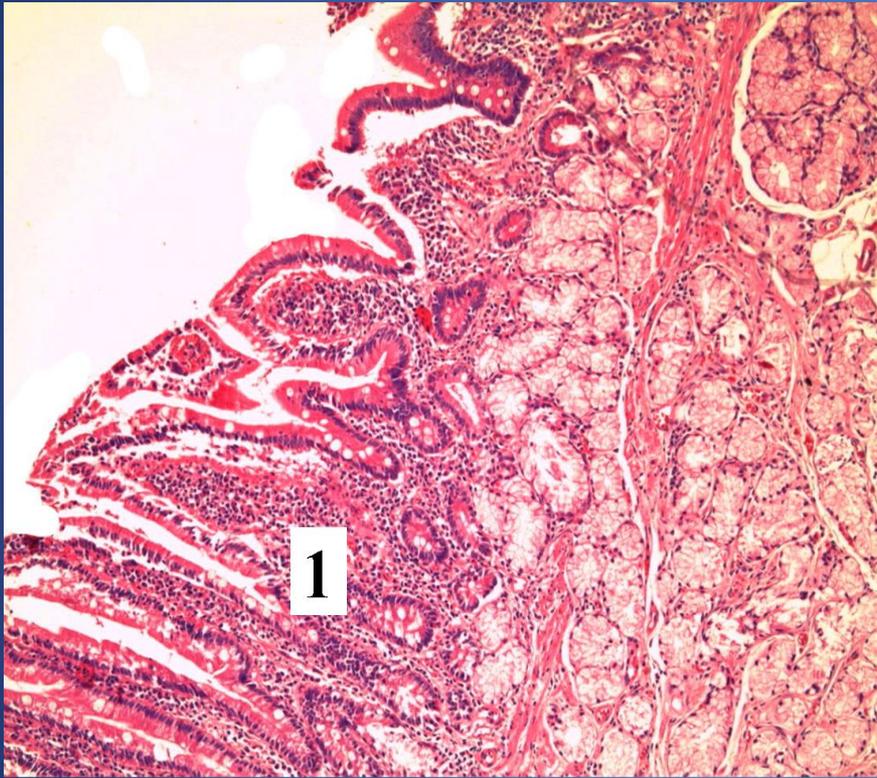
- 1- рубцовая соединительная ткань, замещающей паренхиму поджелудочной железы; 2- группы клеток инсулярного происхождения

Пациент Р, 81год поджелудочная железа вне зоны МВА



- Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение x100.
- 1- эндокринная часть в основном сохранена; 2- незначительные признаки аутолиза, очаговый перидуктальный и перилобулярный склероз; 3- липоматоз

Пациент Р, 81год двенадцатиперстная кишка



Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение x100.

1- слизистая оболочка с умеренной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией

В настоящий момент.

ДА!!!



Контроль гормонального синдрома и/или
крайний риск лапароскопических или
традиционных вмешательств..

Клиническое наблюдение

Пациент В, 30 лет

- Клиническая картина гипогликемической болезни
- проба с голоданием положительная
- Семейный анамнез: брат страдает мочекаменной болезнью.

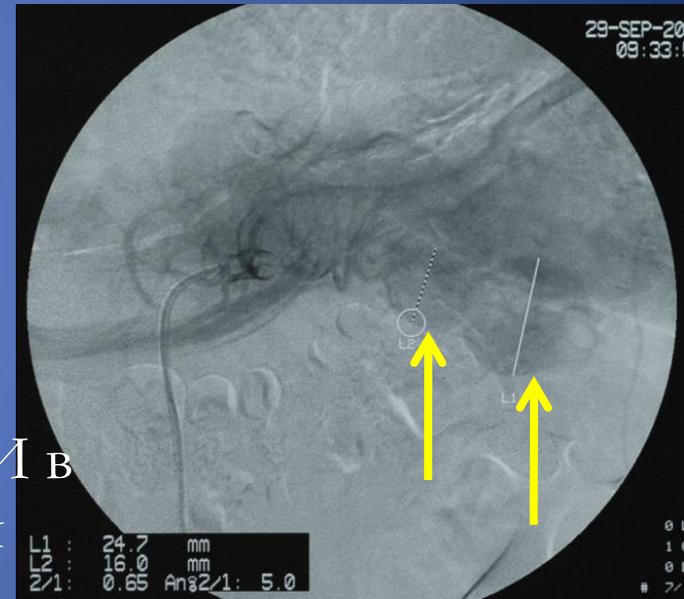
Лабораторная диагностика

- С-пептид, инсулин;
- пролактин; АКТГ; гастрин; IGF-1 в пределах нормы.
- РТН 12,0 ммоль/л (1,3-6,8), Ca^{2+} 1,35 ммоль/л (1,12-1,32)



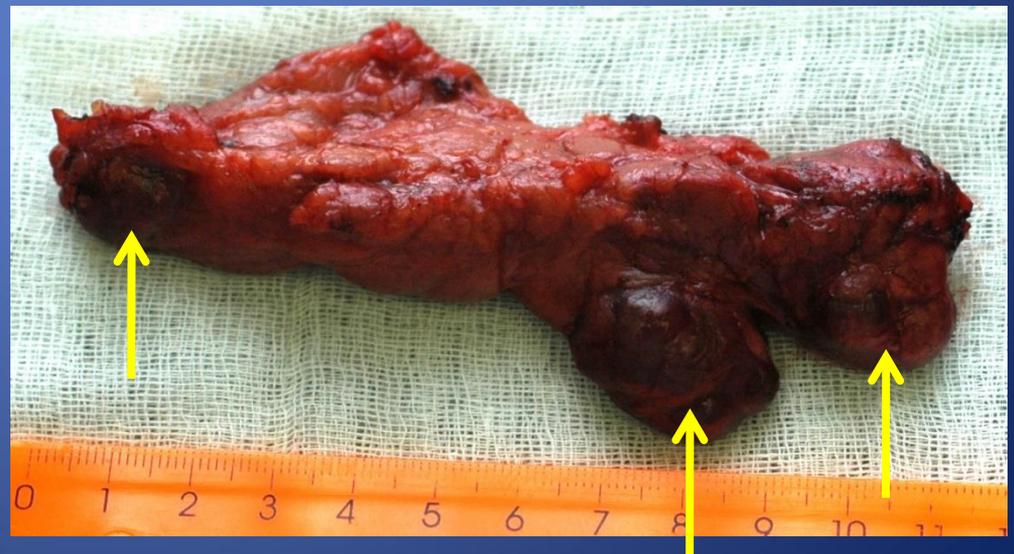
Топическая диагностика

- УЗИ и ЭндоУЗИ: две опухоли в головке поджелудочной железы 15 и 7 мм, в теле — 15 мм и в хвосте железы — 30x25 мм.
- АСЗК: имеется повышение уровня ИРИ в 11,5 раз после стимуляции поперечной артерии поджелудочной железы, кровоснабжающей тело и хвост железы.



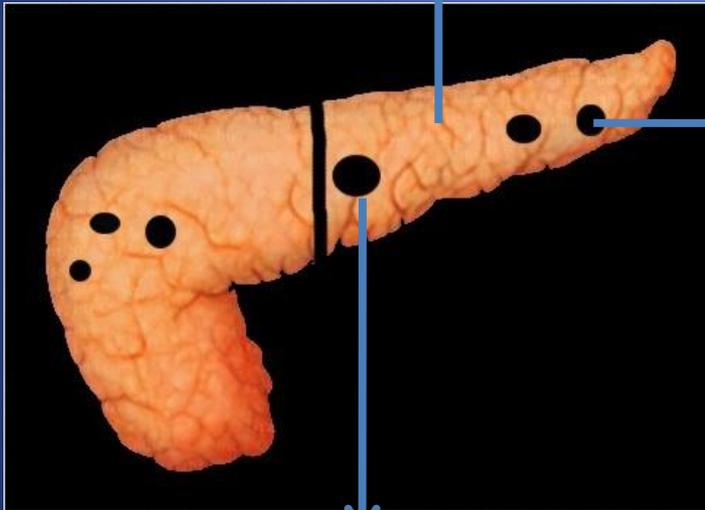
Операция: дистальная резекция поджелудочной железы

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 высоко
дифференцированные
инсулиномы хвоста
поджелудочной железы (G1)

высокодифференцированная нефункционирующая
PРоматела (G1)

Спасибо за внимание.

