

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (директор - д.м.н., профессор Кит Олег Иванович)

Аспекты хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями

Кит О.И, Колесников Е.Н., <u>Трифанов В.С.</u> Златник Е.Ю., Непомнящая Е.М., Новикова И.А., Харин Л.В.



Вопросами изучения проблемы нейроэндокринных опухолей в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте занимаются много лет. За 10 лет(1993-2003гг) из 7850 раковых опухолей было выявлено 74 случаев нейроэндокринного рака (0,94%). По проблеме нейроэндокринных опухолей опубликовано 19 статей в центральной печати(журналах из перечня, рекомендованного ВАК РФ, материалах съездов, конференций с международным участием). В 2010 году в РНИОИ создан регистр нейроэндокринных опухолей.



Нейроэндокринные опухоли. База данных растет каждый день

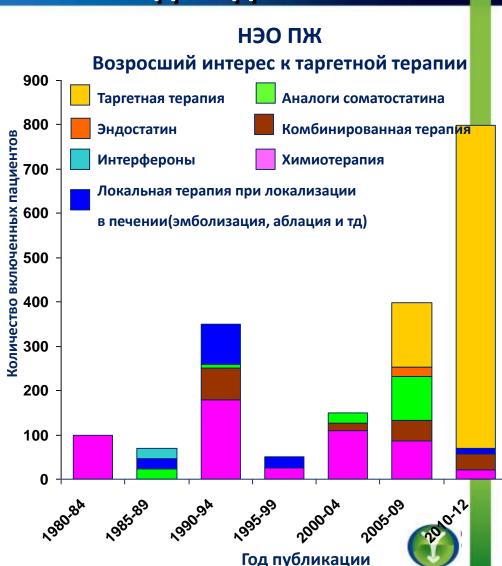




Нейроэндокринные опухоли. База данных растет каждый день







Valle et al Cancer Treat Rev 2014; 40: 376

Расчетная выявляемость больных с НЭО в РФ

- •Распространенность в США по данным Yao et al. (2008) 35 чел./ на 100 000 населения
- •В России ежегодная <u>выявляемость</u> должна составлять не менее 5 тыс. (!!!) <u>новых</u> случаев в год, <u>распространенность</u> — не менее 50 тыс. больных
- •В США на 2004 год зарегистрировано 103 тыс. больных с различными НЭО
- •В России регистр в рамках «МОЛНЭО»



Межклиническое Общество по Лечению НейроЭндокринных Опухолей (МОЛНЭО)

Клинические рекомендации Интеграция специалистов Создание государственного регистра Консультативная помощь Интеграция в межклинические исследования

СТРУКТУРА

Президент - проф. Горбунова В.А. Вице-президент - проф. Егоров А.В. Экспертный совет

www.molneo.ru



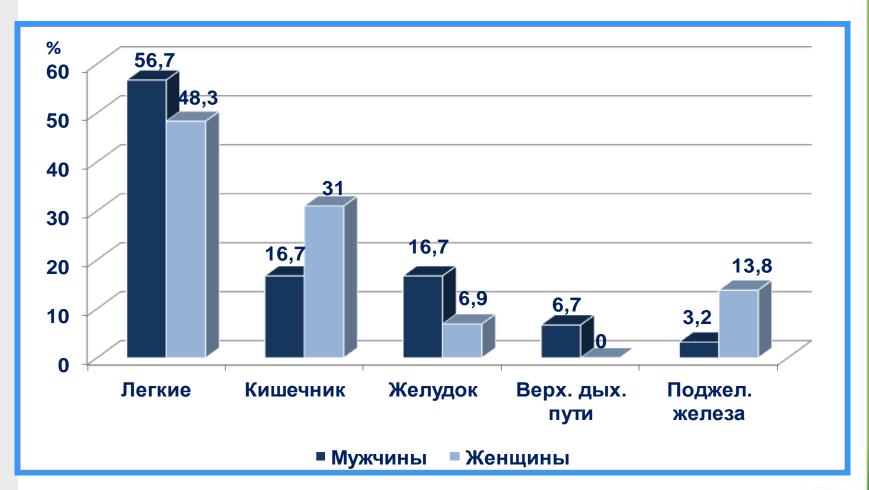
Распределение НЭО в зависимости от локализации в регистре НЭО ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»





Данные регистра нейроэндокринных опухолей ФГБУ РНИОИ. Кит О.И. и соав., 2015

Распределение НЭО по локализациям в зависимости от пола больных в регистре НЭО ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»





Данные регистра нейроэндокринных опухолей ФГБУ РНИОИ. Кит О.И. и соав., 2015

Частота НЭО среди раковых опухолей в регистре НЭО ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Локализация опухоли	Общее количество	Нейроэндокринные раки		
	раковых опухолей	Абс.	%	
Легкие	1065	44	4,13	
Кишечник	1935	65	3,3	
Желудок	1862	42	2,2	
Поджелудочная железа	147	20	13,6	
Всего	5009	171	3,4	



Характеристика больных НЭО желудочно-кишечного тракта, радикально оперированных в клинике ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»





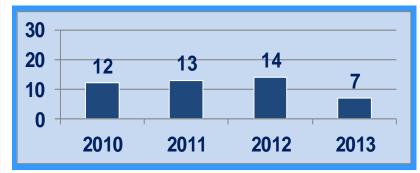
Всего прооперировано 126 больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта



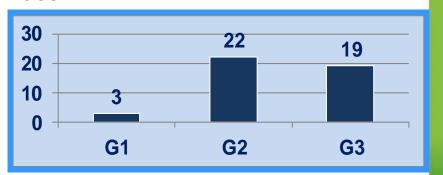
Характеристика больных НЭО легких, радикально оперированных в клинике ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»



Распределение больных по годам абс.ч.



Распределение больных по уровню дифференцировки абс.ч.



Всего прооперировано 44 больных нейроэндокринными опухолями легких



РЕГИСТР НЭО Форма РНЭО-1 Версия 1.2

АНКЕТА РЕГИСТРАЦИИ ПАЦИЕНТА С НЭО

1. Центр { SHAPE	* MERGEFORMAT }(запо	лняется только для по	рвой анкеты, для

последующих анкет заполните С-код)					
ЛПУ (сокр.)		U-КОД			
ГОРОД					
ДОКТОР (ФИ.О.)					

2	. (Сведения ол	пациенте	*Полное ФИО:	указать только і	з случае подписания и	иформированного	согласия, ниаче указ	зать Ф.	.и.

ФИО или Ф.И.О.*			
ДАТА РОЖДЕНИЯ	//	ПОЛ	□ M □ Ж
РЕГИОН (КОД)			

3. Демография пациента

Paca	□ европеоид	□ монголоид	□ негроид	
Курение	□ не курит	□ курит	🗆 курил в анамнезе	□ н/д
Инвалидность	□ нет □ 1-я г	руппа 🗆 2-я г	руппа 🗆 3-я группа	□ другое

4 Лиагноз папиента

ч. днагноз пациента					
Локализация	□ бронхи, легкие □ тимус □ пищевод □ желудок □ 12-перстная кишка □ поджелудочная железа				
первичной опухоли	□ тонкая кишка □ толстая кишка □ червеобразный отросток □ сигмовидная кишка □ прямая				
_	кишка □ печень □ гипофиз □ щитовидная железа □ паращитовидная железа □ надпочечник				
	□ яичник □ не выявленная первичная локализация □ прочие				
Стадия	TNM Дата диагноза//				
Наличие других ЗНО	□ нет □ да				
Синдромы	□ Инсулинома □ Гастринома □ Глюкагонома □ ВИП-ома □ Пролактинома				
	□ Гиперпаратиреоз □ Феохромоцитома □ АКТТ-эктопированный □ Прочие				
Наследственность	□ н/д □ МЭН □ Нейрофиброматоз 1 типа □ Г-Ландау □ Туберозный склероз				

5. Методы инструментальной диагностики, примененные пациенту для установления диагноза □ КТ □ МРТ □ Эндоскопия □ УЗИ □ ПЭТ □ Рентген □ Другой1 □ Другой2

о. лаоораторная диаг	о. лаоораторная диагностика, проведенная пациенту для установления диагноза					
Хромогранин А	□ норма □ не норма □ н/д	AKTT	□ норма □ не норма □ н/д			
Серотонин	□ норма □ не норма □ н/д	Соматостатин	□ норма □ не норма □ н/д			
5-ГИУК	□ норма □ не норма □ н/д	вип	□ норма □ не норма □ н/д			
Метанефрин	□ норма □ не норма □ н/д	Глюкагон	□ норма □ не норма □ н/д			
Норметанефрин	□ норма □ не норма □ н/д	ПТГ	□ норма □ не норма □ н/д			
Инсулин	□ норма □ не норма □ н/д	Кортизол	□ норма □ не норма □ н/д			
Гастрин	□ норма □ не норма □ н/д	Другое	□ норма □ не норма □ н/д			
Кальцитонин	□ норма □ не норма □ н/д	Другое	□ норма □ не норма □ н/д			

7. Оперативное лечение

Если «Да»	□ радикальная				
	🗆 нерадикальная	□ циторедукция	□ первичный очаг □ Mts		

8. Морфологическая диагностика

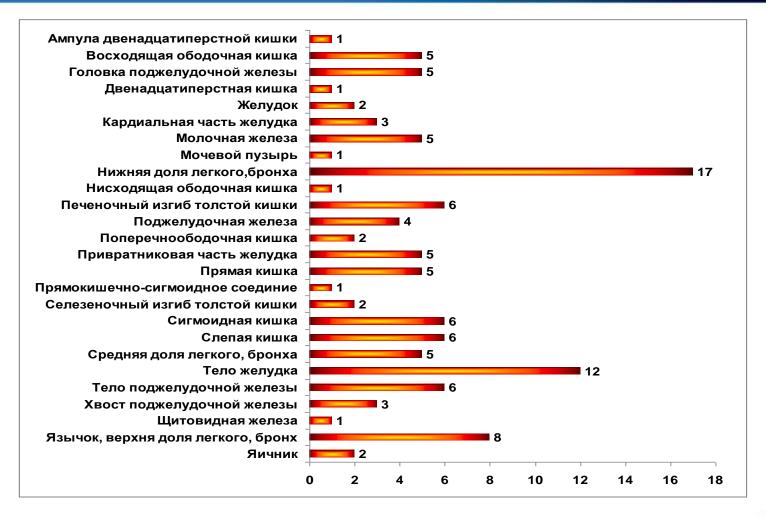
Дифференцировка	□Высокодифференцировани	ная нейроэндокринная опух	оль □Низкодифференцированный
A-11-1		С неопределенным потенциалом злов	
Злокачественность	□ G1 □ низкой злокач	ественности (G2) прысокой:	злокачественности (G3)
Рецепторы к	□1 □2 □3 □4 □5	Митотический индекс (%)	□ <2 □ 2-10 □ >10
соматостатину		Индекс пролиферации	
		KI67(%)	□ 0-2 □ 3-20 □ >20

Препарат	Доза	Дата начала	Дата окончания	Длительность
		терапии	терапии	
Выбор из списка	Число	дд.мм,гггг	дд.мм,гггг,	В месяцах,
	0.00		автоматически, если	автоматически, если
			указаны «Дата	указаны «Даты»
			начала» и «Длит-ть»	
Циспластин, Карбоплатин, Доксорубицин,				
Этопозид, Темозоламид, Дакарбазин, Араноза,				
Оксалиплатин, Гемцитабин, Капецитабин, Иринотекан, 5-				
фторурацил, Лейковорин, Эверолимус, Сунитиниб,				
Бевацизумаб, Октреотид, Ланреотид, Бисфосфонаты, Г-				
КСФ, Эритропоэтины, Интерферон, Прочие				

Документация по ведению пациента в регистре



Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала у больных НЭО, оперированных в клинике ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» за 2010-2013 гг



Всего выполнено 115 ИГХ исследований при НЭО



В 2012 году закуплено новое оборудование в лабораторию морфологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», позволяющее в полном объеме выполнять ИГХ-исследования больным с нейро-эндокринным раком

Оборудование Thermo Scientific, Ventana BenchMark ULTRA System) используется для раннего выявления предопухолевых процессов и процессов малигнизации в различных тканях и органах

Автоматизированный IHC/ISH аппарат для окраски препаратов
The BenchMark ULTRA позволяет в автоматическом режиме проводить депарафинизацию,
демаскировку и визуализацию выбранного антигена.
Преимущества BenchMark platform:

Добавление/удаление препаратов и реагентов не влияет на рабочий процесс
 Высокая производительность







В 2012 году в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» была открыта молекулярно-генетическая паборатория, оснащенная следующим оборудованием

- Applied Biosystems

 3500 Series Genetic Analyzers
- Real-Time PCR detection system CFX96 (Bio-Rad), Rotor-Gene Q (Qiagen)
- Gel imaging system GelDoc XR Plus (Bio-Rad)
- Gradient Thermal Cycler MaxyGene (Axygen)
- Pyrosequencing PyroMark Q24 System (Qiagen)
- Microscope Axio Imager.M2 (Carl Zeiss)
- LN2 Container MVE Cryo System 2000 (Cryo Solutions)







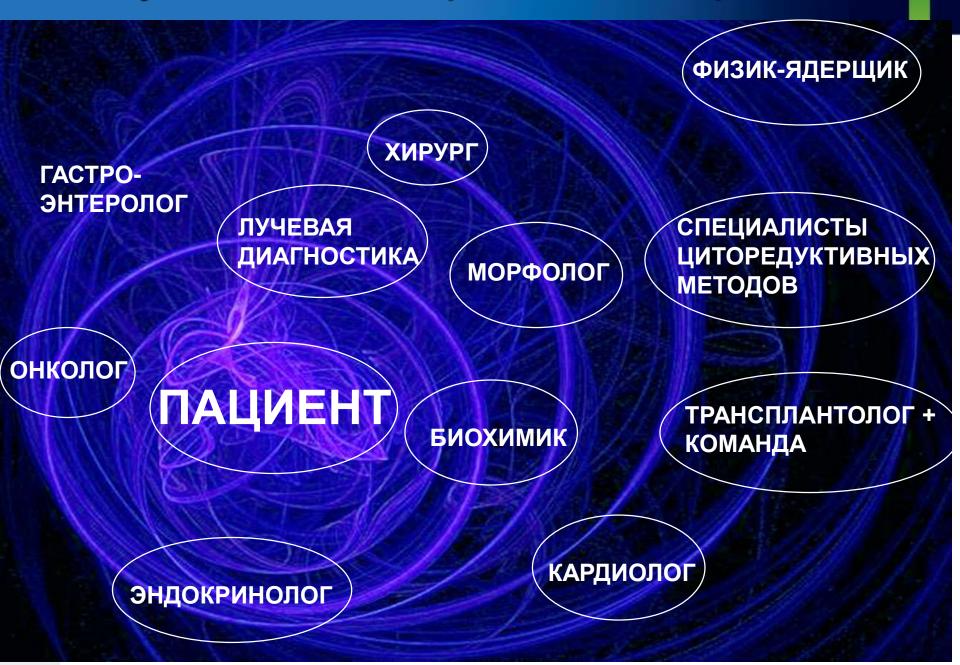
Возможности лечения НЭО

- Хирургия
 - радикальная
 - максимальная аблация
 - паллиативная
- Циторедукция
 - Радиочастотная аблация
 - Эмболизация метастазов
 - Химиоэмболизация
 - Радиологические методы
 - Дистанционная лучевая терапия
 - Радиотаргетная терапия (MIBG¹³¹, Y⁹⁰-DOTATOC, Lu¹⁷⁷ –DOTATATE)

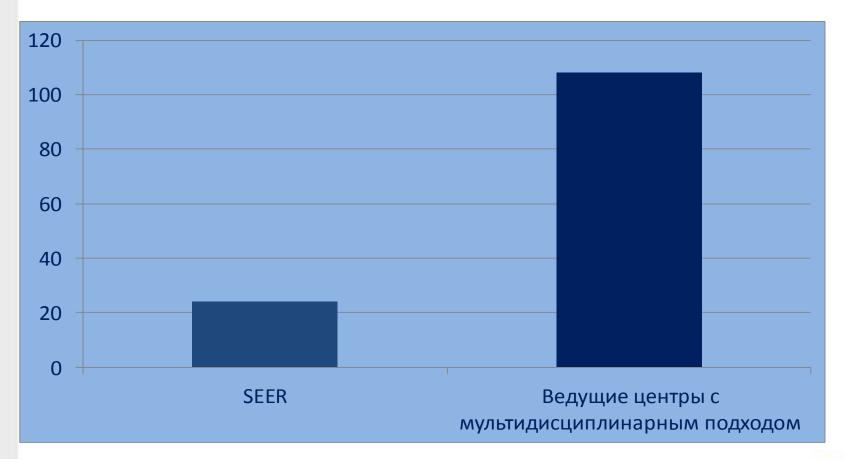
- Медикаментозное лечение
 - Биотерапия
 - Аналоги ССТ
 - α-интерферон
 - Химиотерапия
 - Ингибиторы m-TORкиназы
 - Ингибиторы тирозинкиназы
 - Ингибиторы факторов роста



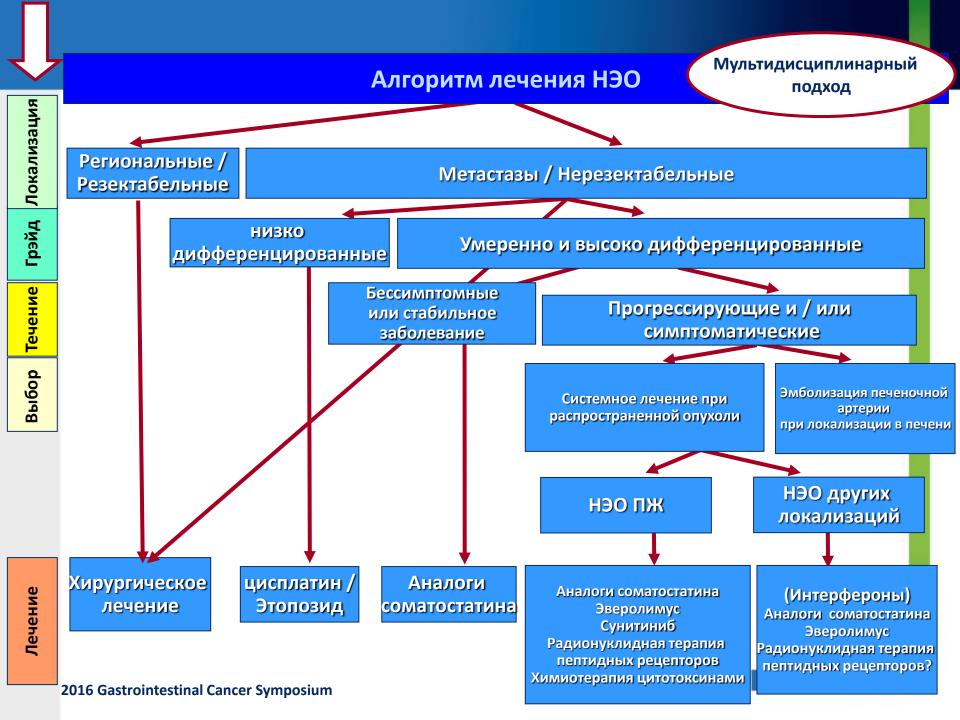
Мультидисциплинарная команда при НЭО



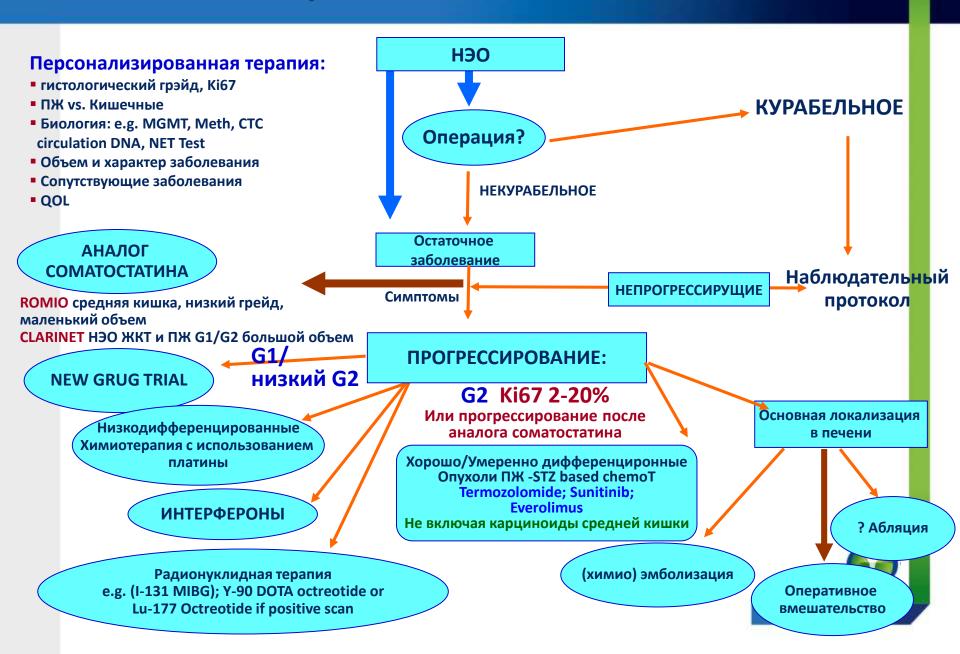
Средняя выживаемость при НЭО (в месяцах)



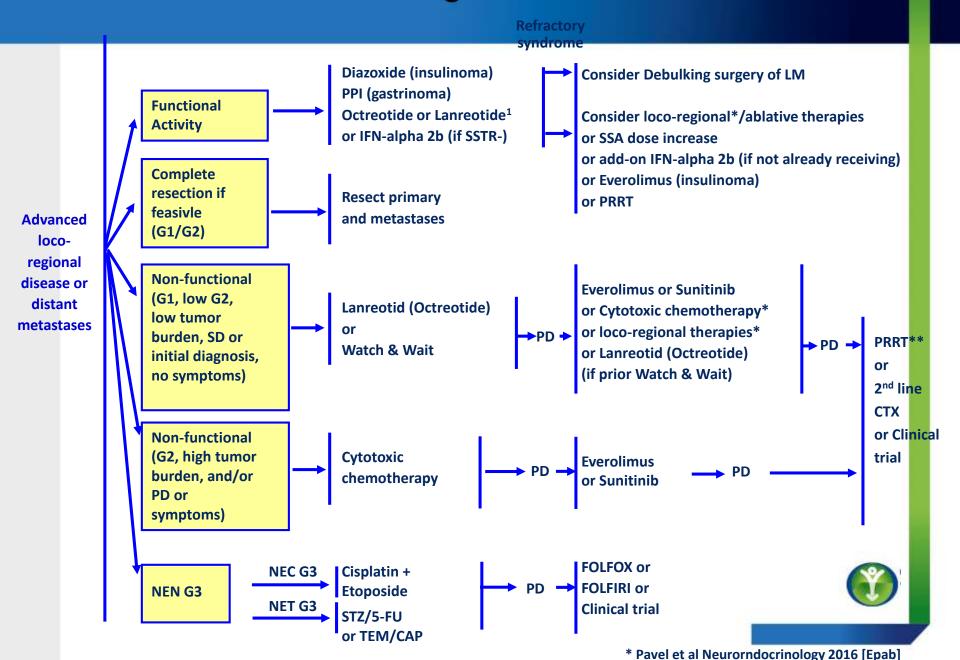




Алгоритм лечения НЭО ЖКТ



Consensus guidelines 2016 *



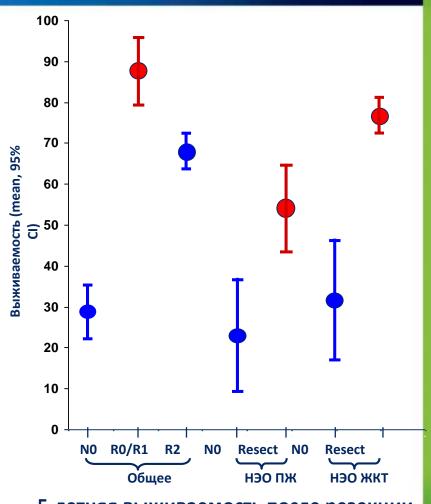
Оперативное лечение

Первичная опухоль

- Наблюдение и контроль у пациентов с размером опухоли <2 см с благоприятным прогнозом^{1,2}
- Частичная резекция опухоли для сохранения функции органа
- Зависит от технического оснащения при резектабельности опухоли

Метастазы:

 Возможно оперативное вмешательство при регионарном метастазировании или резектабельности метастазов



5-летняя выживаемость после резекции метастазов печени ³

¹ Partelli et al Neuroendocrinology. 2016 Jan 6. [Epub ahead of print]; ² Falconi et al Neuroendocrinology. 2016 Jan 5. [Epub ahead of print] Frilling et al Lancet Oncol 2014; 15: e8-21

Карциноиды желудка

Карциноид желудка впервые описал Askanazy





Частота карциноидов ЖКТ по данным американских канцеррегистров

База данных	Карциноиды ЖКТ, n	Карциноиды желудка, n (%)
ERG (1950 – 1969)	1635	42 (2,6)
TNCS (1969 – 1971)	796	19 (2,4)
SEER ранний (1973 – 1991)	3626	209 (5,8)
SEER поздний (1992 – 1999)	3370	292 (8,7)
SEER общий (1973 – 1999)	6996	501 (7,2)
Суммарно (1950 – 1999)	9427	562

Классификация НЭО желудка

BO3 2004	BO3 2010	JCGC14
Высокодифференная НЭО	Высокодифферен. НЭО G1 (карцинома)	Карциноид
Высокодифферен. НЭ карцинома	Высокодифферен. НЭО G2	
Низкодифферен. НЭ карцинома (мелкоклеточный рак)	НЭ карцинома (мелкоклеточный и крупноклеточный рак)	Эндокриноклеточный рак
Смешанный экзо- эндокринный рак	Смешанный аденонейроэндокринный рак	
Опухолеподобные поражения	Гиперпластические и пренейропластические поражения	

Классификация НЭО (карциноидов) желудка

Тип – возникающие на фоне ХАГ-А.

Гипергастринемия. Множественные, мелкие.

- ассоциированные с МЭН-1.

Гипергастринемия. Множественные, мелкие.

III тип - спорадические.

Солитарный узел больших размеров.

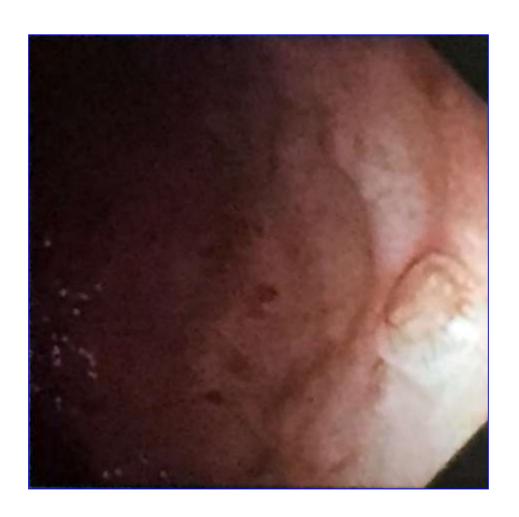
IV тип - нейроэндокринный рак (G3) желудка.



Алгоритм лечения КЖ (Modlin IM, 2003)



Тип I Множественное поражение слизистой: Эндоскопическая картина





Тип I Показания к хирургическому лечению

• Невозможность эндоскопического лечения:

рецидивные опухоли

большой размер опухоли

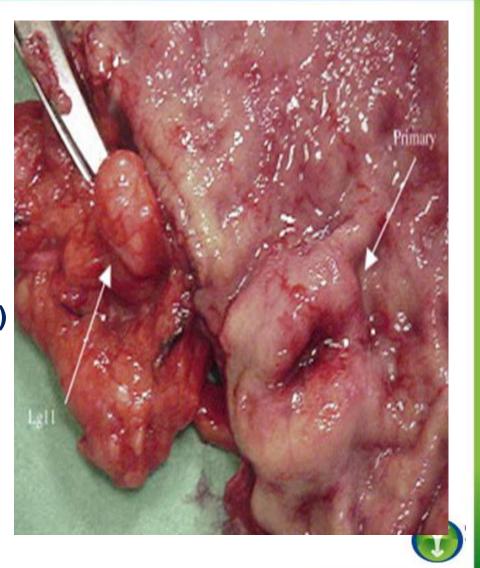
- Клинически злокачественное течение (мтс в л/у)
- Предшествующие неадекватные хирургические

вмешательства



Тип I Объем операции, послеоперационное лечение

- Гастрэктомии 6
- Дистальная резекция 2
- Проксимальная резекция 2
- Атипичная резекция 2
- D2 лимфодиссекция 6 (50%)
- Паллиативная резекция 1
- Аналоги соматостатина 1



Тип II Ассоциированные с МЭН-1 / гастриномой

- Составляют ~ 8% КЖ
- СЗЭ при МЭН-1 в 13-37% развивается КЖ
- Спорадическая гастринома КЖ развивается у 0-2% больных
- Потеря гетерозиготности в области локуса MEN-1, хромосомы 11q13 (~100%)
- Множественные, в 80% размеры < 2 см
- Соотношение муж : жен 1 : 1
- Средний возраст до 40 лет
- Инвазия > T₁ 20%. Метастазы в лимфоузлы 30%,
 отдаленные метастазы 10%





Тип III Спорадические карциноиды

- Составляют ~ 20% КЖ
- Соотношение муж : жен 2 : 1
- Средний возраст 60 лет
- Солитарный узел больших размеров средний размер 4 см
- Располагаются чаще в теле желудка
- Инвазия Т₃₋₄ ~ 100%.
- К моменту диагностики: локальная форма 15%,
 метастазы в печень 50%



Нейроэндокринный рак желудка (Тип IV)

- 0,4% случаев рака желудка (27 из 6466) за период 1986-2006)
 (Cancer Institute Hospital, Tokyo,Okita 2012)
- До 10% случаев рака желудка имеет нейроэндокринную дифференциацию (Waidum H.L., Cancer 1998)
- Гистологически преобладает мелкоклеточный рак (16/27) (Okita 2012)
- Преобладание мужчин, лиц старше 60 лет
- Инфильтративная или смешанная форма роста располагаются в 55% в дистальных отделах желудка Инвазия Т₃₋₄ – 84%
- Повышение уровня NSE 38%



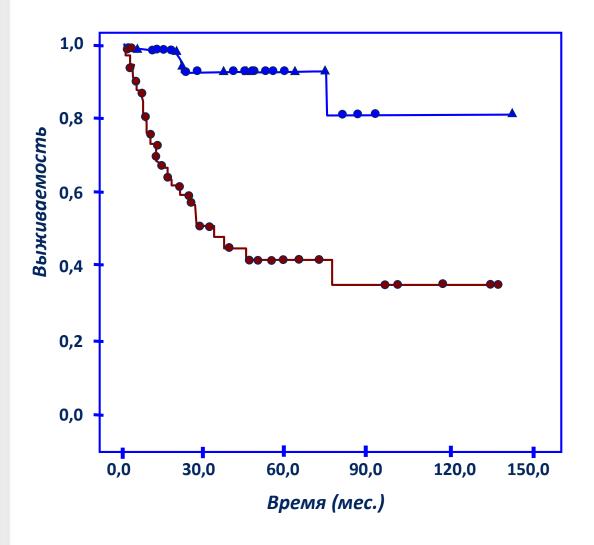
Прогноз КЖ

- Ітип: 5-летняя выживаемость составляет 96% (Шведская группа эндокринных абдоминальных опухолей. Kolby L., 2004)
- Не отличается: солитарный vs мультицентровой рост; размер < 1 cm vs > 1 cm; T1a vs T1b
- Лучше при отсутствии метастазов: 97,9% vs 75% (Borch K., 2005)
- II тип: прогноз аналогичен I типу
 При этом 5-летняя выживаемость больных с гастриномой составляет 60-75%
- III тип: 5-летняя выживаемость составляет 33% (Kolby L., 2004)



Прогноз при НЭО желудка

Карциноид (n=45) vs HЭP (n=52)



5 - летняя выживаемость КЖ 1-3 типов — 92,4% НЭР — 41,6%

Kim B Su, 2014



НЭО поджелудочной железы

Показания к лапароскопической резекции:

Инсулинома (тело-хвост)

Небольшие хорошо дифференцированные

нефункционирующие НЭО

(Ki67<2%) (< 3 cm)

Противопоказания

MEN1

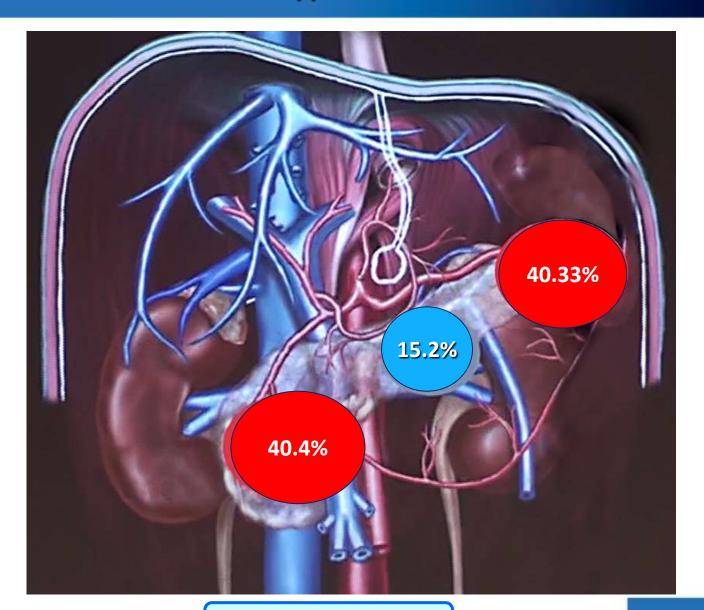
Подозрение на злокачественность

Локализация: головка поджелудочной железы

Гастринома



НЭО ПЖ: данные IRCAD 2015





328 пациентов

Объем хирургического вмешательства

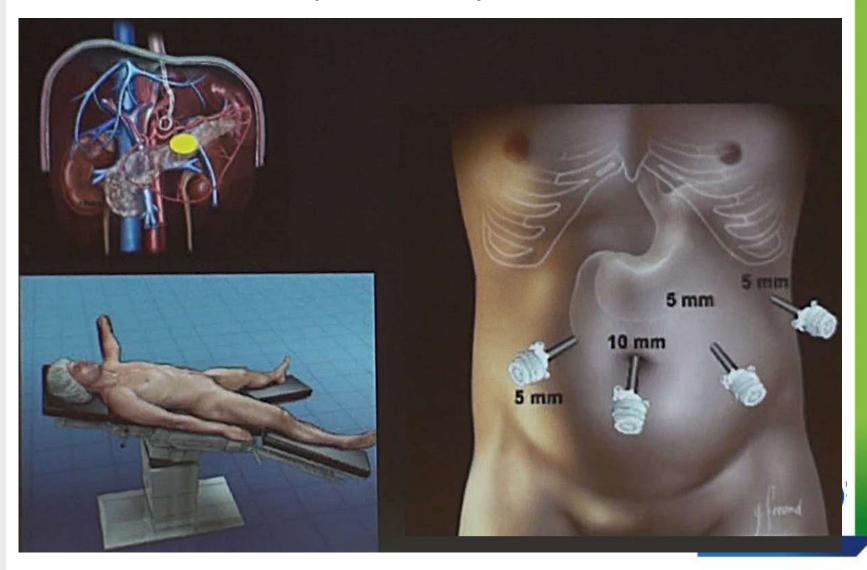
Энуклеация vs Резекция

- Метастазы местная инвазия
- Размер опухоли
- Возможность малигнизации
- Количество опухолей-MEN1 (70% multiple)
- Локализация Вирсунгов проток



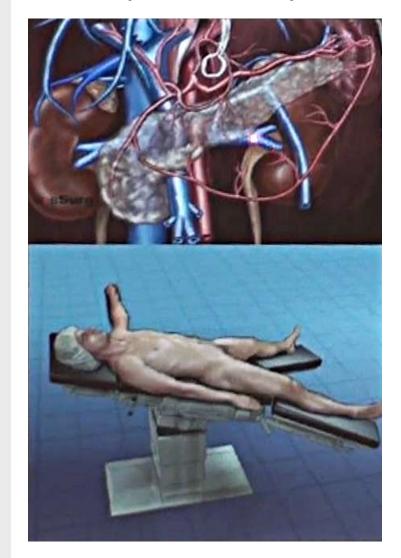
Surgical technique: enucleation vs resection

Срединный доступ

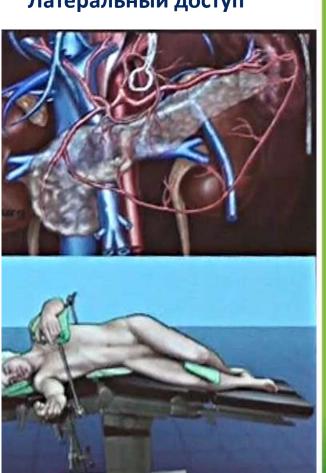


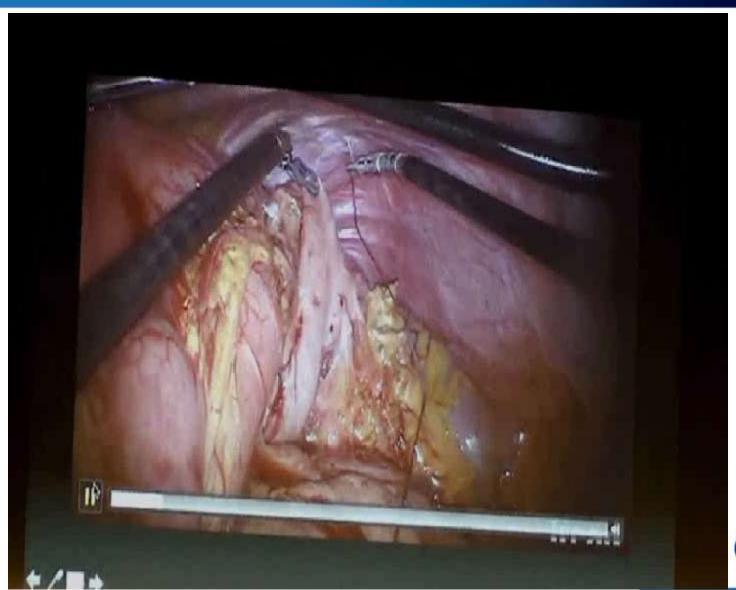
Surgical technique: enucleation vs resection

Срединный доступ

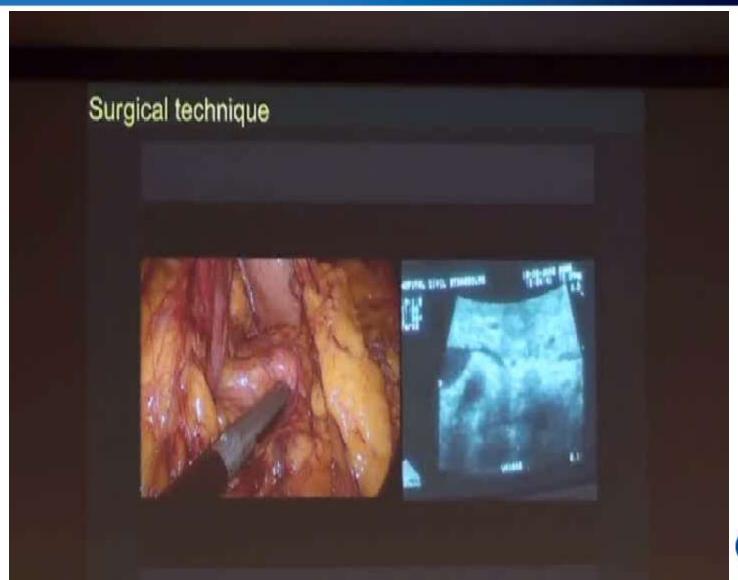


Латеральный доступ

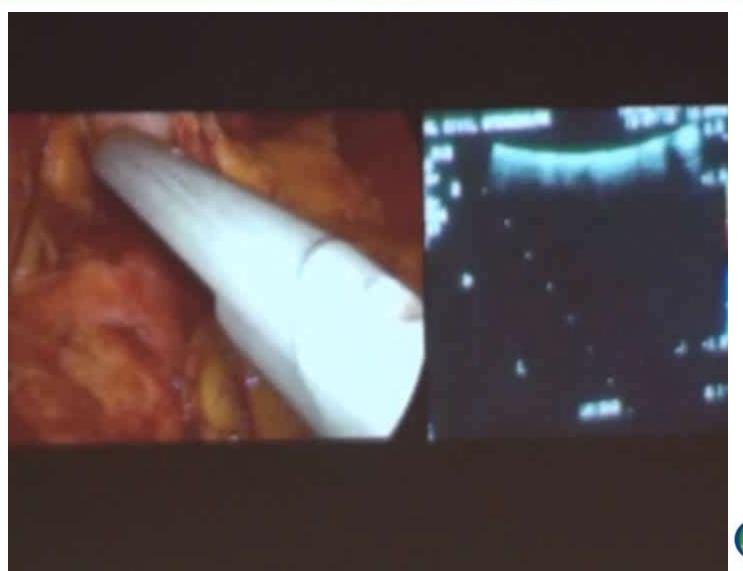




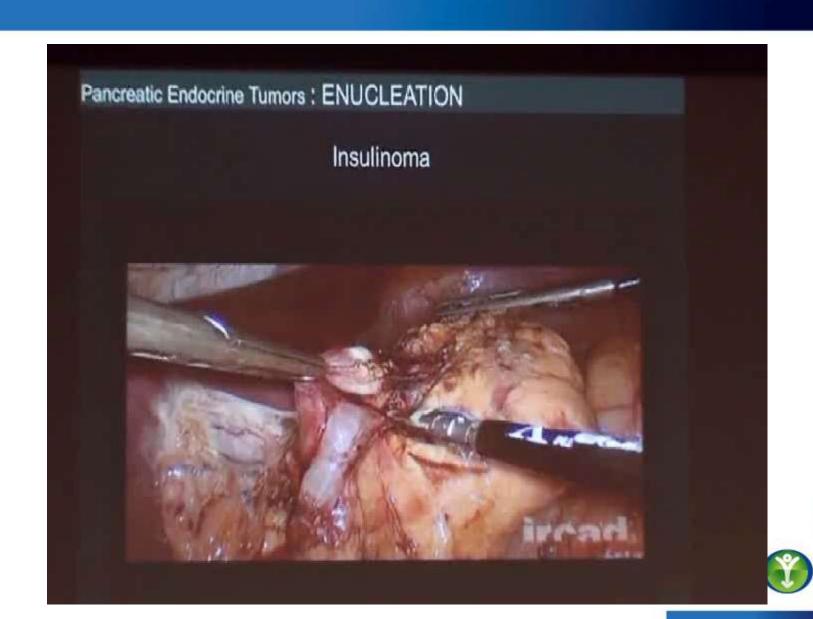




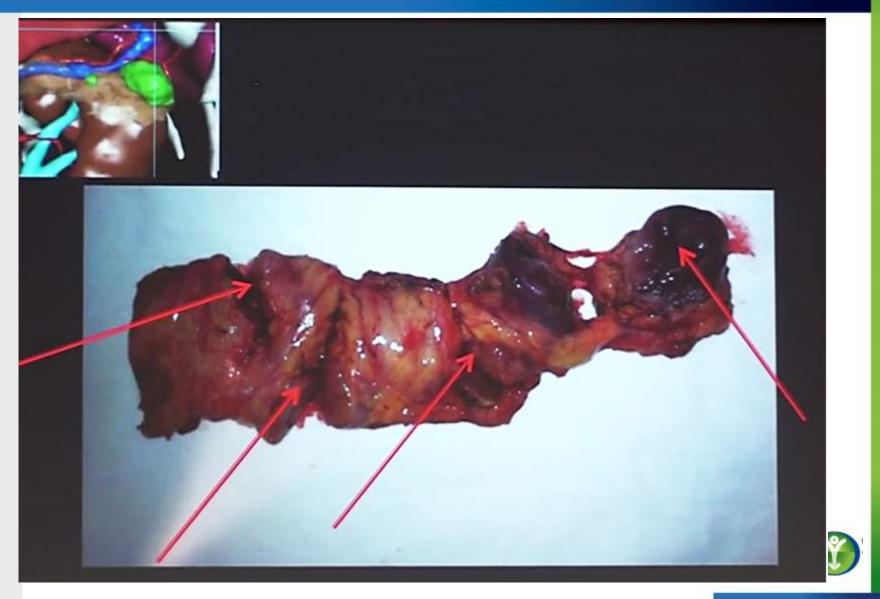








Лапароскопическое УЗ исследование



Множественные НЭО, продуцирующие соматостатин и инсулин

Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors

Surgery. 2015 Nov 4

РЕЗУЛЬТАТЫ:

С 1999 по 2014 год в исследование были включены 35 пациентов со случайно обнаруженными нефункционирующими НЕО ПЖ. 20 было проведено оперативное лечение, у 15 выбрана выжидательная тактика с постоянным контролем за ростом опухоли. В группу выжидательной тактики были включены 10 пациентов с размером опухоли < 2 см и 5 с размером > 2 см. У пациентов с небольшими опухолями (< 2 см) в обеих группах не наблюдалась прогрессия заболевания или метастазирование (медиана наблюдения составила 27.8 месяца). Смертность в группе прооперированных пациентов составила 35%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

У пациентов с НЭО ПЖ и размером опухоли < 2 ст можно выбрать выжидательную тактику с регулярным контролем.



Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study

Reqenet N, Carrere N, Boulanqer G, de Calan L, Humeau M, Arnault V, Kraimps JL, Mathonnet M, Pessaux P, Donatini G, Venara A, Christou N, Bachelier P, Hamy A, Mirallie E

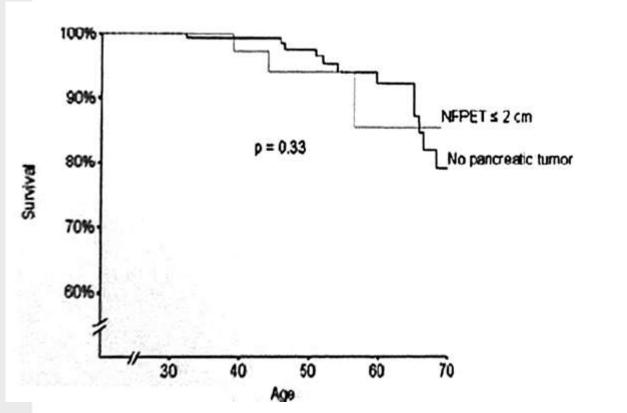
Surgery. 2015 Nov 14

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

«Учитывая данные ретроспективного анализа, необходимо рассмотреть изменение размеров резектабельной опухоли с 2 до 1,7 см у пациентов с нефункционирующими НЭО ПЖ.»



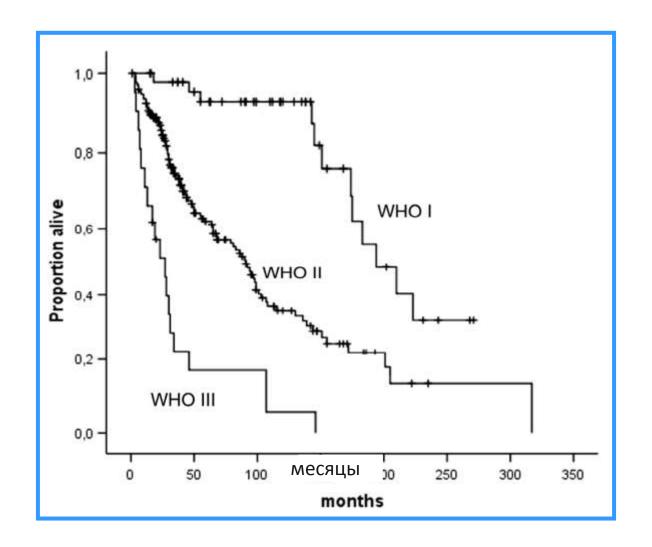
При размерах опухоли менее 2 см, преимуществ хирургического метода лечения в сроках выживания пациентов не выявлено



Нет преимуществ



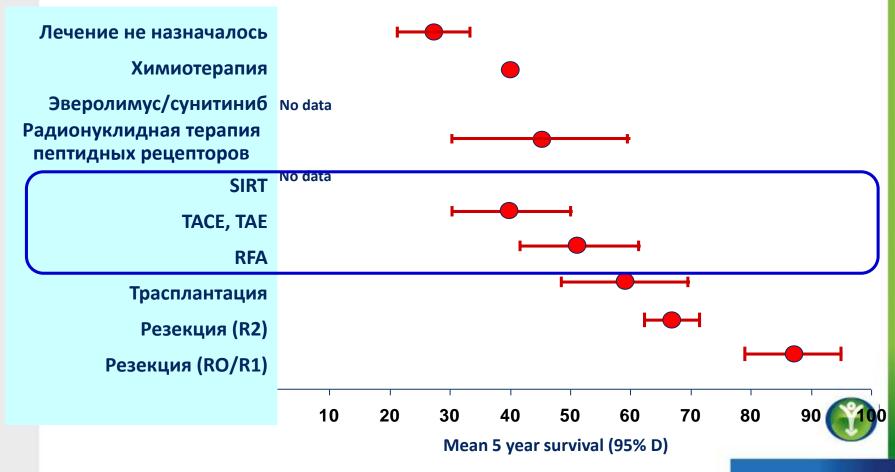
Выживаемость при НЭО поджелудочной железы (N-324)





«Константы» в алгоритме Прямые терапевтические вмешательства на печень могут быть рекомендованы при локализации опухоли в печени

- Для контроля за симптомами при функционирующих опухолях
- Как альтернатива систематической терапии, если заболевание ограничено областью печени
- Результаты лечения схожи среди таких методов как трансартериальная эмболизация (без использования химиопрепаратов), химиоэмболизация, радиоэмболизация¹⁻³



¹ de Baaere et al Eur I Endocrinol 2015;172:R151-66; ² Fles et ak Endocrine 2014;47:177-82;

³ Frilling et al Lancet Oncol 2014; 15: e8-21

RFA Indications

Surgery for NETs in case of MEN1?



© 2006 by the Societé Internationale de Chirurgie Published Online: 17 April 2006

World J Bury (2006) 30: 654-662 DOI: 10.1007/s00268-005-0354-9

Is Surgery Beneficial for MEN1 Patients with Small (≤2 cm), Nonfunctioning Pancreaticoduodenal Endocrine Tumor? An Analysis of 65 Patients from the GTE

Frederic Triponez, MD, ^{1,8} Pierre Goudet, MD, ² David Dosseh, MD, ¹ Patrick Cougard, MD, ² Catherine Bauters, MD, ³ Arnaud Murat, MD, ⁴ Guillaume Cadiot, MD, ⁵ Patricia Niccoli-Sire, MD, ⁶ Alain Calender, MD, ⁷ Charles A. G. Proye, MD, FRCS (Eng), FRCS Ed (Hon) ¹

- < 5 метастазов</p>
- □ < 3-3.5 cm
- □ или: 1 метастаз < 5 см или множественные метастазы с суммарным</p>

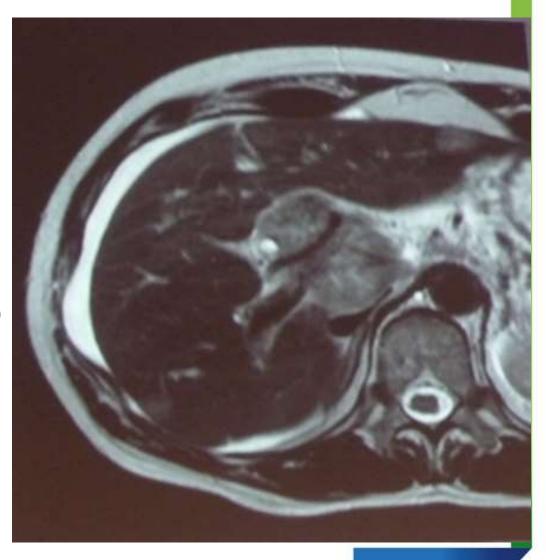
диаметром < 8 см



Радиочастотная абляциявысокоэффективна для разрушения опухолевой ткани

Ограничения:

- Размер опухоли> 3(5)см
- Количество опухолей
- Опухоль прилегает к
 крупным сосудам(неполный контроль, тепловой эффект)
- Опухоль прилегает к
 воротам печени(высокий риск осложнений)



Основные причины ошибок или поздней диагностики нейроэндокринных опухолей

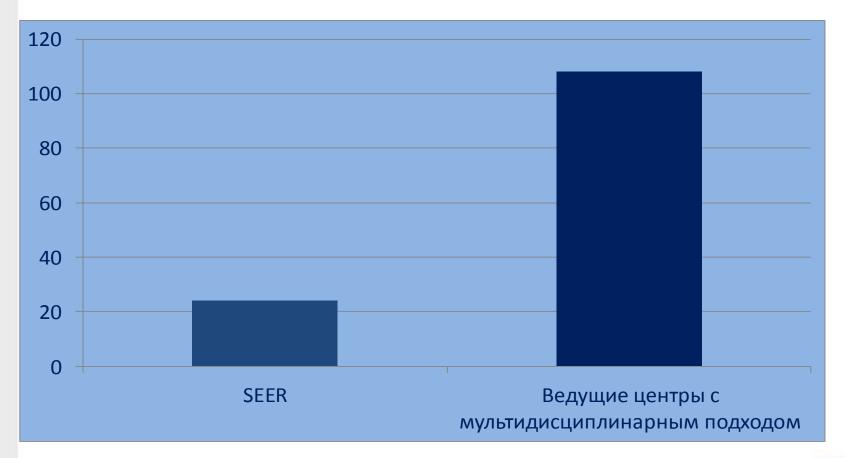
Недостаточная информированность специалистов всех профилей в результате чего от начала заболевания до постановки диагноза в среднем проходит 5-7 лет.

- •Неумение распознать комплекс клинических симптомов и во многих случаях скудная клиническая информация о пациенте
- •Неправильная трактовка результатов исследований и жалоб пациентов
- •Сложности при определении локализации НЭО
- •Большое разнообразие и широкий спектр НЭО -по типу, строению, степени злокачественности
- •В многих случаях недооценка злокачественного потенциала НЭО «Более половины НЭО во всем мире выявляют на поздней стадии» К. Öberg. Clinics (San Paulo), 2012, suppl 1, p.109-102

?

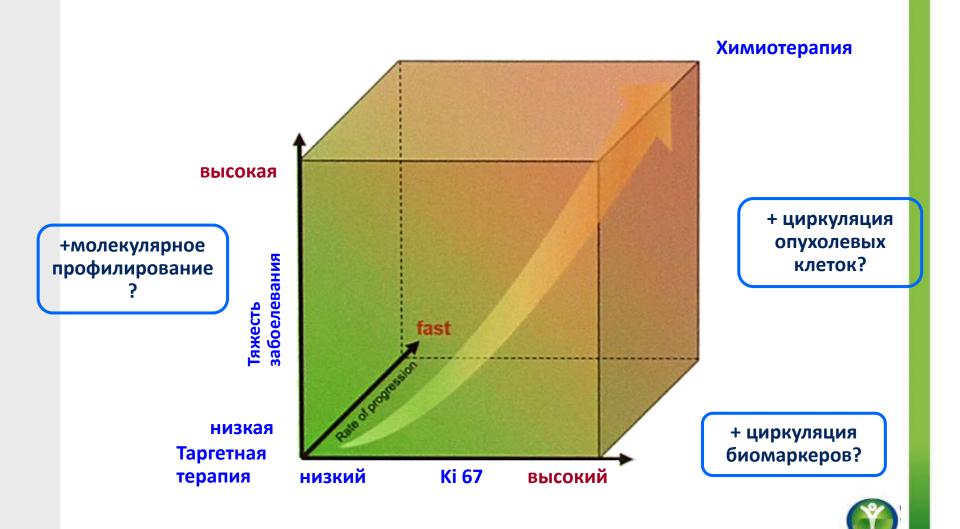
- Что определяет прогноз при ЖКТ: тип или Grade?
- Особенности течения КЖ I типа G2?
- КЖ III типа G1? или R: I типа в виде солитарного, инвазивного узла?

Средняя выживаемость при НЭО (в месяцах)





Изменение в алгоритмах лечения в будущем



Спасибо за Ваше внимание!

