

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист Департамента
здравоохранения города Москвы
по онкологии

Хатьков Игорь Евгеньевич

« » 2019 г.



РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы

« » 2019 г.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Методические рекомендации №

Москва 2019

УДК 616.37-006

ББК 54.136

X25

Учреждения разработчики:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы

Авторы:

Хатьков И.Е. – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, гл. внештатный онколог
Департамента здравоохранения г. Москвы, директор ГБУЗ МКНЦ им. А.С.
Логинова ДЗМ

Жукова Л.Г. – д.м.н., зам. дир. по онкологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С.
Логинова ДЗМ.

Цвиркун В.В. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ МКНЦ
имени А.С. Логинова ДЗМ.

Мосин С.В. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии №1 лечебного
факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный хирург 29 ГКБ им. Н.Э.
Баумана.

Фейдоров И.Ю. – научный сотрудник центра эндокринной и
метаболической хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Малкина Н.А. – к.м.н., научный сотрудник центра эндокринной и
метаболической хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Рецензенты:

Егоров Алексей Викторович - профессор, д.м.н. заведующий отделением 1
хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Ким Эдуард Феликсович - д.м.н., профессор РАН, заместитель главного врача по
хирургии Московской Городской Онкологической Больница №62

Предназначено для врачей всех специальностей.

Методические рекомендации являются собственностью Департамента
здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и
распространению без соответствующего разрешения

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических
рекомендациях

СОДЕРЖАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ПОЧЕМУ ТОЛЬКО ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА?	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ НЭО	8
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	13
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	14
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ	17
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ	19
ИНСУЛИНОМА	21
ДРУГИЕ ФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	26
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИНДРОМОВ	28
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	29
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	32
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	36

Список сокращений

- AJCC - Американский противораковый союз
- ENETS – Европейская ассоциация по изучению нейроэндокринных опухолей
- RB1 – Антиген ретинобластомы
- SSTR – Соматостатиновые рецепторы
- ВИП – Вазоинтестинальный пептид
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт
- ЗНО – Злокачественные новообразования
- ИГХ – Иммуногистохимическое исследование
- ИФН- α – Интерферон альфа
- КТ – Компьютерная томография
- MPT – Магнитно-резонансная томография
- МЭН – Множественная эндокринная неоплазия
- НЭО – Нейроэндокринные опухоли
- НЭО ПЖ – Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы
- НЭР – Нейроэндокринный рак
- УЗИ – Ультразвуковое исследование
- ЭндоУЗИ – Эндоскопическое ультразвуковое исследование

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ПОЧЕМУ ТОЛЬКО ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА?

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста, клинической симптоматике и злокачественному потенциалу опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток, диффузно расположенных в различных органах и тканях и имеющих сходные цитологические характеристики.

Другими или устаревшими названиями НЭО являются: карциноид, карциноидные опухоли, гастроинтерстициальные опухоли, гастроэнтеропанкреатические опухоли, гастроэнтеропанкреатические НЭО.

Согласно современной классификации, термин «карциноид» должен применяться только для гормонально-активных НЭО, вызывающих клинически значимый карциноидный синдром (гиперпродукция серотонина, гистамина, простагландина и других пептидных гормонов или биологически-активных белков). Термин «карциноид» или «карциноидная опухоль» все еще широко используется для гормонально-неактивных опухолей легких и червеобразного отростка. Кроме этого, нередко используется термин «нефункционирующая карциноидная опухоль», что является не точным, и должно быть заменено термином «гормонально-неактивная НЭО» определенной локализации.

Среди всех НЭО отдельно выделяют группу НЭО поджелудочной железы (НЭО ПЖ), в связи с особенностями патогенеза, клинической картины, диагностической и лечебной тактики [1-3]. Помимо того, что НЭО составляют от 3 до 5% всех опухолей поджелудочной железы и имеют более благоприятный прогноз в отношении общей выживаемости, что в той или иной степени характерно для данной группы опухолей, НЭО ПЖ наиболее злокачественная нейроэндокринная опухоль ЖКТ с наименьшим показателем общей пятилетней выживаемости (55% для радикально пролеченных пациентов и 15% для больных с нерезектабельной опухолью). Помимо этого НЭО ПЖ обладают значительным клиническим полиморфизмом за счет широкой палитры синдромов, обуславливаемых гиперпродукцией гормонов эндокринной части поджелудочной железы и высокой частоты возникновения (около 10%) в рамках синдромов множественной эндокринной неоплазии. Данные предпосылки легли в основу создания отдельных методических рекомендаций по НЭО ПЖ, как особой группы опухолей со специфическими тактическими подходами в диагностике и лечении.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным исследования SEER Database (регистр по ЗНО США), НЭО ЖКТ – вторая по распространённости злокачественная опухоль ЖКТ (после колоректального рака), встречающаяся в 2 раза чаще, чем, например, рак поджелудочной железы. За последние 30 лет заболеваемость увеличилась в 5 раз, с ежегодным приростом на ~3%

Общая заболеваемость НЭО на сегодня составляет 5.25 случаев на 100 000 человек в год. Частота новых случаев НЭО пищеварительного тракта – 2-3 пациента на 100 000 человек в год. Выявляемость НЭО тонкой кишки составляет от 0.32 до 1.12 случаев на 100 000 человек в год, толстой кишки - 0.86, желудка - 0.3/100 000/год.

Наиболее частая локализация – НЭО пищеварительного тракта (~70%) и НЭО другой локализации, в первую очередь – НЭО легких (~30%).

НЭО встречаются у пациентов всех возрастов, наиболее часто - у пациентов 40-50 лет.

Функционирующие НЭО ЖКТ могут сопровождаться синдромами гиперпродукции некоторых гормонов (инсулин, глюкагон, гастрин и др.) или проявляются карциноидным синдромом. Новые случаи манифестного карциноидного синдрома регистрируют с частотой примерно 2 случая на 100 000 населения в год.

НЭО поджелудочной железы составляют примерно $\frac{1}{3}$ случаев от всех НЭО пищеварительного тракта. Заболеваемость НЭО поджелудочной железы составляет 0.32 случая на 100 000 человек в год. Нефункционирующие НЭО поджелудочной железы встречаются в 45%–60% случаев, гормонально-активные - в 40%–55% случаев (Таблица 1).

Таблица 1. Эпидемиологическая характеристика основных гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Тип опухоли	Частота встречаемости на 1 млн. населения	Основная локализация
Инсулиномы	0,8 - 2,0	β -Клетки поджелудочной железы (99%)
Гастрономы	0,5 – 2,0	Двенадцатиперстная кишка (70%), головка поджелудочной железы (25%)
Випомы	0,05 - 0,2	Поджелудочная железа (70 - 80%)
Соматостатиномы	0,025	δ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы (46% - поджелудочная железа, чаще в головке, 54% - двенадцатиперстная кишка)
Глюкагономы	0,01 - 0,1	α -Клетки поджелудочной железы (хвост 50 - 80%, головка 22%, тело 14%)

Все нейроэндокринные опухоли могут быть спорадическими или являться проявлением различных наследственных синдромов: множественная эндокринная неоплазия 1 и 2 типов (МЭН1 и МЭН2), синдрома Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоза I типа и некоторых других. В среднем, возраст пациентов с наследственными синдромами на 20 лет моложе, чем возраст пациентов со спорадическими НЭО.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЭО

Современная классификация НЭО в основном основана на:

1. локализации опухоли (НЭО желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы и др.);
2. степени злокачественной дифференцировки клеток опухоли: высокая, низкая;
3. функциональной активности опухоли (функционирующая или нефункционирующая).

Кроме этого, как и для всех злокачественных новообразований, для НЭО основных локализаций, в том числе – для НЭО ПЖ, разработана классификация TNM.

В определении стадии заболевания и злокачественного потенциала НЭО важную роль имеют такие показатели, как:

- митотический индекс;
- индекс пролиферации Ki67 (индекс мечения);
- размер опухоли;
- особенности инвазии в лимфатические или кровеносные сосуды;
- особенности экспрессии различных рецепторов тканью опухоли (SSTR2A, SSTR4, p53, RB1) [1-3].

Классификация НЭО по локализации (классификация ВОЗ 2010)

С позиции клинической целесообразности, все НЭО разделяют на группы:

1. НЭО гастроэнтеропанкреатической локализации (ГЭП НЭО, или НЭО ЖКТ);
2. НЭО других локализаций.
1. Среди ГЭП НЭО отдельно выделяют:
 - 1.1. НЭО поджелудочной железы (НЭО ПЖ);
 - 1.2. НЭО внепанкреатической локализации, среди последних наиболее часто встречаются:
 - 1.2.1. НЭО желудка;
 - 1.2.2. НЭО тонкой кишки
 - 1.2.3. НЭО аппендикса;
 - 1.2.4. НЭО толстой и прямой кишки.
2. Среди НЭО других локализаций выделяют:
 - 2.1.1. опухоли лёгкого (карциноид лёгкого);
 - 2.1.2. опухоли тимуса;
 - 2.1.3. феохромоцитома/параганглиома;
 - 2.1.4. медуллярный рак щитовидной железы.

Последние два вида опухолей по своей природе также являются нейроэндокринными опухолями, но по сложившейся традиции рассматриваются отдельно. В общем, НЭО могут локализоваться в любом органе или быть внеорганный локализации.

В новой классификации ВОЗ (2017) отдельно рассматриваются уже четыре группы нейроэндокринных опухолей: НЭО легкого и тимуса, а также НЭО поджелудочной железы выделены в отдельную группу [2,3]:

1. НЭО поджелудочной железы,
2. НЭО ЖКТ, кроме поджелудочной железы,
3. НЭО лёгкого и тимуса,
4. НЭО других локализаций.

Классификация НЭО по степени дифференцировки клеток (классификация ВОЗ 2017)

Согласно классификации ВОЗ для всех НЭО от 2010 года, в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток, выделяли три группы НЭО (G1, G2, G3; при этом последнюю группу относили к раку). Эта классификация до сих пор широко распространена. В новой классификации ВОЗ (от 2017 г.) нейроэндокринный рак (НЭР) выделен в отдельную группу, и отдельно рассматриваются критерии для определения нейроэндокринного рака для различных органов (таблица 2).

НЭО ПЖ в большинстве случаев представлены инсулиномами с низким злокачественным потенциалом (G1 - 85%, G2 - 10%), и всего в 5% - G3.

Для НЭО ПЖ в новой классификации сохранена прежняя градация (G1, G2, G3), однако нейроэндокринный рак поджелудочной железы (НЭР, Ki-67 >20) в классификации от 2017 года выделяется отдельно.

Таблица 2.

Классификация НЭО ПЖ (ВОЗ, 2017)		
	Индекс Ki-67	Митотический индекс
Высокодифференцированные нейроэндокринные неоплазии (НЭН) (обладают низким или неопределённым злокачественным потенциалом)		
Нейроэндокринная опухоль (НЭО) G1	< 3%	<2/10 ПЗБУ
Нейроэндокринная опухоль (НЭО) G2	3-20%	2-20/10 ПЗБУ
Нейроэндокринная опухоль (НЭО) G3	>20%	>20/10 ПЗБУ
Низкодифференцированные нейроэндокринные неоплазии (НЭН G3), высокий злокачественный потенциал.		
Нейроэндокринный рак (НЭР) G3	>20%	>20/10 ПЗБУ
Смешанная нейроэндокринно-ненейроэндокринная неоплазия (СмНЭН)		

Морфологическая верификация опухоли является обязательной во всех случаях, и обычно проводится до операции при помощи малоинвазивных пункционных методов получения биопсии, но в некоторых случаях допускается и

послеоперационное исследование после полного удаления опухоли.

Степень дифференцировки клеток опухоли можно узнать только на основании морфологического и иммуногистохимического изучения биоптата из опухоли до операции, или при изучении уже удалённой опухоли.

Нейроэндокринные опухоли имеют следующие характерные клинические и морфологические признаки, согласно которым НЭО ПЖ G3 необходимо отличать от нейроэндокринного рака (НЭР G3):

1. НЭО чаще всего первичные опухоли ПЖ (хотя могут встречаться в ЖКТ и легком);
2. В опухоли обычно присутствует компонент G1/G2, а не только G3;
3. В клетках НЭО отсутствуют мутации, характерные для НЭР. В клетках НЭО мутация в гене p53 встречается в 0-5% случаев, и присутствует ген ретинобластомы. В случае НЭР мутация гена p53 встречается в 60-80% случаев, и отсутствует ген ретинобластомы.

Рекомендации по подсчёту индекса Ki-67: он рассчитывается исходя из минимум 500 клеток в большом увеличении в местах интенсивного мечения («горячие точки»); митозы посчитываются в Полях Зрения Большого Увеличения (ПЗБУ= 0,2мм²), а окончательное суждение о степени G формируется на основании самого высокого значения Ki-67 или количества митозов. Для оценки Ki-67 предпочтительно использовать распечатанные изображения микроскопии [3].

Высоким злокачественным потенциалом, как правило, обладает низкодифференцированный нейроэндокринный рак G3, но и нейроэндокринные опухоли G3, а также опухоли G2 и даже G1 тоже могут проявляться злокачественным ростом и метастатическим поражением других органов.

Классификация НЭО ПЖ по особенностям происхождения и функциональной активности

В большинстве случаев, за редким исключением, функционирующие НЭО встречаются в поджелудочной железе [1-3].

1.1. НЭО поджелудочной железы (~45% от всех НЭО ЖКТ)

1.1.1. Функционально - неактивные (45-60%)

1.1.2. Функционально - активные (40-55 %):

- 1.1.2.1. инсулинома (продуцирует избыток инсулина, клинически проявляется синдромом эндогенного гиперинсулинизма);
- 1.1.2.2. гастринома (продуцирует избыток гастрина, клинически проявляется синдромом Золлингера-Эллисона);
- 1.1.2.3. глюкагонома (продуцирует избыток глюкагона);
- 1.1.2.4. ВИПома (продуцирует избыток вазоактивного кишечного полипептида);
- 1.1.2.5. ППома (продуцирует избыток панкреатического полипептида);
- 1.1.2.6. соматостатинома (продуцирует избыток соматостатина);
- 1.1.2.7. АКТГома (продуцирует избыток АКТГ, характерны АКТГ-эктопированный синдром, клиническая картина гиперкортицизма)

- 1.1.2.8. КРГома (продуцирует избыток кортикотропин-рилизинг гормона, клиническая картина гиперкортицизма);
- 1.1.2.9. опухоль, продуцирующая избыток соматолиберина (клиническая картина акромегалии);
- 1.1.2.10. нейротензиома (продуцирует избыток нейротензина).

Карциноидные опухоли, расположенные преимущественно в тонкой кишке и её брыжейке (~55% от всех НЭО ЖКТ), также часто являются функционирующими, но вырабатывают они не «общеизвестные» гормоны, а биологически активные пептиды – гистамин, серотонин и пр. По этому признаку НЭО внепанкреатической локализации подразделяются на:

- НЭО с клинической картиной карциноидного синдрома - "карциноидные опухоли", обычно выявляемые с метастазами в печени (30% случаев);
- НЭО без клинической симптоматики – «нефункционирующие НЭО» (70% случаев).

Классификация НЭО поджелудочной железы по TNM

Для различных НЭО разработаны свои классификации TNM. В соответствии с международной классификацией TNM существует два критерия стадирования НЭО ПЖ, Американского противоракового союза (AJCC, 2010) и Европейской ассоциации по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS, 2006) (Таблица 3).

Таблица 3.

Основные критерии TNM классификаций НЭО ПЖ - AJCC, 2010 и ENETS, 2006		
	AJCC/UICC, 2017	ENETS, 2006
T1	Опухоль ограничена поджелудочной железой, <2 см в максимальной диаметре	Опухоль ограничена поджелудочной железой, <2 см в диаметре.
T2	Опухоль ограничена поджелудочной железой, >2<4см в максимальной диаметре	Опухоль ограничена поджелудочной железой, 2 – 4 см в диаметре.
T3	Опухоль выходит за пределы ПЖ, но не вовлекает чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию	Опухоль ограничена поджелудочной железой, >4 см в диаметре, есть инвазия опухоли в двенадцатиперстную кишку, общий желчный проток
T4	В опухоль вовлечены чревный ствол или верхняя брыжеечная артерия	Есть инвазия опухоли в следующие структуры: желудок, селезенка, надпочечник, ободочная кишка, или в стенку магистральный сосудов, включая чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию
N0	Нет метастазов в регионарных лимфоузлах	Нет метастазов в регионарных лимфоузлах
N1	Есть метастазы в регионарных лимфоузлах	Есть метастазы в регионарных лимфоузлах
M0	Нет отдаленных метастазов	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы	Есть отдаленные метастазы

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- Все НЭО могут обладать в различной степени свойствами злокачественных опухолей и гормональной активностью. Прямой зависимости степени злокачественности опухоли и её функциональной активности нет.
- НЭО могут быть по своему происхождению из клеток различных отделов эмбриональной кишечной трубки: верхней (foregut), средней (midgut) и концевой (hindgut) части. В зависимости от источника нейроэндокринных клеток клинико-биохимические свойства НЭО могут различаться. НЭО ПЖ происходят из средней кишки.
- Основная причина возникновения НЭО – генетические мутации. В настоящее время выделены основные гены, вовлеченных в канцерогенез – MEN1, RET, VHL, TSC1, TSC2 и другие. Около 30% всех НЭО входят в наследственные синдромы, характеризующиеся мультиорганным поражением и другими характерными признаками.
- Все нейроэндокринные опухоли обладают некоторыми общими характеристиками. В отличие от других видов опухолей, все НЭО сохраняют способность к синтезу и секреции гормонов и биологически активных веществ. Среди последних наиболее часто определяют хромогранин А (до 90% случаев), панкреатический полипептид (до 70%) и серотонин или его метаболиты – 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ОИУК).
- Инсулиномы поджелудочной железы имеют ряд отличающихся от остальных НЭО признаков. Так, например, экспрессия рецепторов к соматостатину (SSTR) в них значительно ниже, чем в остальных НЭО ПЖ, в связи с чем скintiграфия с индий-111-октреотидом или ПЭТ 68-Ga-DOTA в диагностике инсулином не является высокоточным методом диагностики [4-7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диагностика всех НЭО складывается из клинической (анамнестической) оценки функциональной активности опухоли, методов лабораторной диагностики (в том числе – подтверждающих тестов) и методов топической диагностики (визуализация опухоли). Кроме этого, при проведении диагностики необходимо помнить о возможном развитии НЭО в рамках некоторых наследственных синдромов, в связи с чем дополнительным может быть показано выявление генетических мутаций.

Первичное выявление НЭО обычно происходит в следующих случаях:

- Пациенты с впервые выявленным синдромом гиперпродукции различных гормонов.
- Пациенты из группы риска по развитию синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН 1 и 2 типа), при проведении скрининга.
- Пациенты со случайно выявленной локализованной опухолью (УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопия/полипэктомия, интраоперационная находка).
- Пациенты с впервые выявленными отдалёнными метастазами.
- Пациенты со случайно выявленным повышением уровня Хромогранина А или других биохимических маркеров

Первичное выявление НЭО в большинстве случаев (но не обязательно) осуществляется следующими специалистами:

- Эндокринологи: пациенты с функционирующими НЭО и развернутыми клиническими синдромами; пациенты с МЭН.
- Онкологи: пациенты с впервые выявленными нефункционирующими НЭО поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, надпочечников, других локализаций.
- Хирурги (неотложная хирургия): пациенты с осложненными НЭО тонкой кишки (желудочно-кишечное кровотечение или острая кишечная непроходимость), желудка (желудочно-кишечное кровотечение, или выявление НЭО при эндоскопической полипэктомии), толстой кишки (кишечное кровотечение).
- Гастроэнтерологи, врачи-эндоскописты, хирурги, врачи общей практики: случайное выявление НЭО при гистологическом изучении удаленного полипа желудка или толстой кишки (редко).

Осмотр пациента

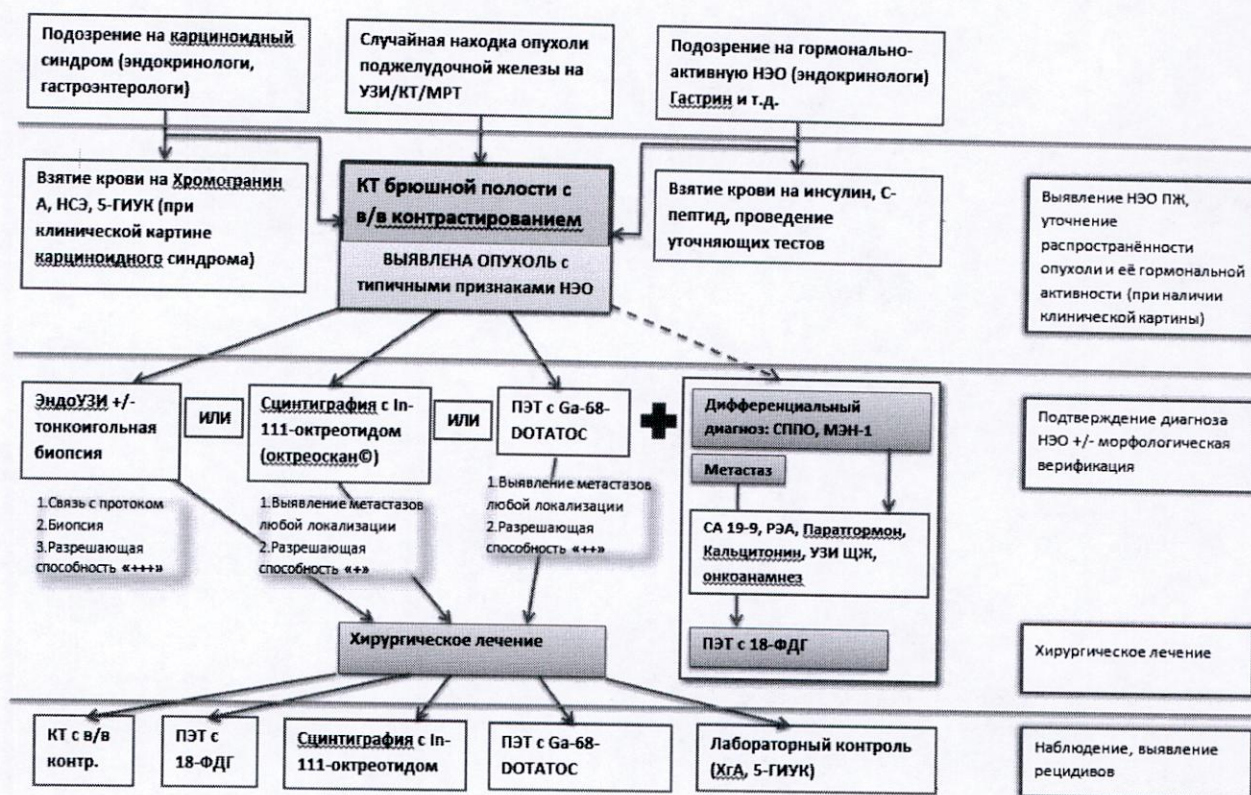
Клиническая картина НЭО ПЖ зависит от функциональной (гормональной) активности, которой обладает некоторые НЭО. Нефункционирующие НЭО ПЖ характеризуются бессимптомным течением, или же могут проявляться, как

локализованные или диссеминированные опухоли. Иногда уже при осмотре можно отметить типичные внешние проявления функционирующих нейроэндокринных опухолей. Например, при карциноидном синдроме во время прилива определяется покраснение лица, шеи, верхней части туловища. При длительном или атипичном течении карциноидного синдрома кожа может приобретать пурпурно-фиолетовый цвет, на месте эритемы образуются множественные телеангиэктазии. При випомах – может отмечаться покраснение кожи головы и туловища. При глюкагономах – у некоторых пациентов выявляются некротизирующий дерматит и явления стоматита.

Клиническая картина карциноидного синдрома

- Типичное проявление карциноидного синдрома – это сочетание "приливов" с покраснением кожи лица и шеи (90%), симптомов диареи (70% пациентов), бронхоспазмов (50%) и артериальной гипертензии (75%). Также могут быть отмечены поражение клапанов сердца (45%); боли в животе (40%); телеангиэктазии (30%). В классическом виде карциноидный синдром встречается всего в 10% случаев. Все проявления связаны с повышением содержания серотонина, которое обнаруживается у 95% пациентов с этими симптомами.
- Проявление симптомов часто служит признаком более поздней стадии заболевания или его прогрессирования, и на момент выявления НЭО с карциноидным синдромом, большинство пациентов уже оказываются с диссеминированными НЭО и с метастазами в печени. К моменту постановки первичного диагноза метастазы выявляются у 45-50% пациентов.
- Клиническая картина функционально-активных НЭО будет описана далее в соответствующих разделах. Для НЭО панкреатической локализации карциноидный синдром не характерен, однако он может определяться у пациентов с метастатическими НЭО поджелудочной железы.

Лечебно-диагностический алгоритм обследования больного НЭО



- Основным методом выявления НЭО ПЖ должна являться компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Это исследование позволяет с высокой точностью выявить опухоль с характерными для НЭО признаками. Лабораторное подтверждение специфических опухолевых маркеров и уточнение гормональной активности опухоли также являются обязательными.
- Уточнить диагноз и определить стадию опухолевого процесса необходимо при помощи одного из трёх методов исследования: ЭндоУЗИ с возможной биопсией опухоли, или проведение одного из двух методов радиоизотопной диагностики соматостатиновых рецепторов – сцинтиграфии с In-111-октреотид, или ПЭТ с Ga-68-DOTATOC(-TATE, -NOC). В сомнительных случаях целесообразно использовать все доступные методы диагностики [4,5,9,11].
- Послеоперационное наблюдение, выявление рецидивов опухоли также может проводиться с применением различных методов. Особенности каждого метода указаны далее.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

- Проведение лабораторных и иммуногистохимических исследований является обязательным для обеспечения корректной диагностики НЭО и классификации. Методики выявления (визуализации) НЭО всегда должны дополняться биохимическим анализом соответствующих биомаркеров, таких как хромогрин А плазмы крови (CgA), который является общим маркером НЭО.
- Семейство НЭО ЖКТ представляет собой гетерогенную группу опухолей, но все они имеют общий фенотип с экспрессией паннейроэндокринных маркеров, включая хромогрин А (CgA) и синаптофизин (Syn).
- В качестве первого этапа лабораторной диагностики у пациентов с подозрением на НЭО рекомендуется определение CgA. Отдельное, изолированное проведение лабораторной диагностики НЭО без проведения визуализирующих исследований не целесообразно ввиду низкой чувствительности и специфичности изолированного изучения этого показателя.
- Для НЭО ПЖ специфические гормоны следует анализировать в отношении клинических симптомов, а именно: гастрин для пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона, инсулин с гипогликемическим синдромом, глюкагоном с синдромом глюкагономы и вазоактивный интестинальный пептид (VIP) с синдромом Вернера-Моррисона.
- Специфическое окрашивание гормонов при проведении ИГХ, таких как серотонин, гастрин, инсулин и глюкагон, можно применять для подтверждения источника клинической симптоматики. При этом необходимо учитывать, что выявление окрашивания гормонов на ИГХ не является доказательством гормональной активности НЭО. В этом случае может иметь место производство гормонов без секреции.
- Нефункционирующие НЭО ПЖ могут секретировать повышенные уровни CgA, а также панкреатический полипептид (PP).
- Для пациентов с КТ-признаками карциноидной опухоли тонкой кишки необходимо изучение 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и CgA.
- Среди карциноидных опухолей тонкой кишки карциноидный синдром выявляется у ~ 30% пациентов. Синдром вызван серотонином и пептидными гормонами, продуцируемыми метастазами в печени, но не выявляется у пациентов с локальными опухолями кишки, так как гормоны, вырабатываемые опухолью, метаболизируются в печени.
- Нейрон-специфическая энолаза (NSE) и CD56 часто выявляются у пациентов с НЭО ЖКТ, но не являются специфическими для этих опухолей.
- У пациентов с плохо дифференцированными НЭО G3 и НЭР, CgA часто бывает нормальным, но NSE в плазме иногда может быть полезным как общий маркер.
- НЭО толстой кишки обычно являются нефункционирующими с клинической точки зрения, но они часто выделяют гормоны, такие как панкреатический полипептид и соматостатин.

Хромогрин А (CgA).

- Уровень CgA в крови повышается при карциноидных опухолях, феохромоцитоме, параганглиоме, НЭО поджелудочной железы, медуллярном раке щитовидной

железы, аденомах паращитовидной железы и гипофиза, при мелкоклеточном раке легкого, а также при некоторых неопухолевых заболеваниях: атрофический гастрит, дивертикулярная болезнь кишечника, а также у пациентов на терапии ИПП или пациентов с другими заболеваниями (артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек).

- Значительное влияние на уровень сывороточного CgA влияют пищевые привычки и диета. За 72 часа до исследования маркеров НЭО необходимо воздержаться от следующих продуктов питания: бананы, авокадо, дыня, баклажаны, ананасы, сливы, помидоры, орехи, киви, финики, грейпфрут, кофе, алкоголь, курение.
- Для различных типов нейроэндокринных опухолей чувствительность определения CgA составляет 60-100%, специфичность – 70-100%. Таким образом, повышение уровня CgA в крови не свидетельствует о наличии у пациента НЭО.
- Систематический анализ концентрации CgA крови необходим для оценки эффективности лечения пациентов с диссеминированными или метастатическими формами НЭО ПЖ, особенно в случае функционирующих НЭО ПЖ. У пациентов с метастатическими НЭО отмечается значительное повышение уровня ХгА [6,12].

Панкреатический полипептид (PP)

- Панкреатический пептид —маркер, секретирующийся клетками железистого эпителия, локализованными в слизистой оболочке кишки и в поджелудочной железе. Чувствительность определения этого маркера составляет 50–80%. Различные не-опухолевые заболевания могут приводить к ложноположительному результату: диарея, пожилой возраст, воспалительные заболевания кишечника и хроническая болезнь почек.
- При одновременном повышении и CgA, и панкреатического полипептида, чувствительность метода в выявлении НЭО достигает 95%.

Нейронспецифическая енолаза (NSE)

- NSE присутствует в цитоплазме нейронов и нейроэндокринных клетках и также является маркером НЭО. Его специфичность ниже, чем у CgA (30-50%). Чувствительность совместного определения CgA и NSE выше, чем у каждого из них в отдельности.

Серотонин или 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ОИУК)

- Для большинства опухолей, происходящих из средней кишки и гормонально-активных опухолей ПЖ, а также для метастатических НЭО, информативным является исследование 5-ГИУК в моче и/или серотонина в плазме крови.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ.

- Существуют различные методы топической диагностики НЭО ПЖ. Необходимость и последовательность их применения обусловлена точностью клинической и лабораторной диагностики, а также особенностями опухолей. В большинстве случаев, бывает достаточно одного-двух высокоточных метода топической диагностики для уточнения локализации и распространённости опухоли; в сомнительных случаях, могут применяться все методы [4-7,9,11].
- Чувствительность и специфичность различных методов топической диагностики при различных НЭО ПЖ представлена в **таблице 4**.

Таблица 4.

Метод исследования	Чувствительность, % (по данным литературы)	Особенности
Дооперационные методы топической диагностики		
УЗИ, КТ и МРТ	14-77	УЗИ применяется для первичного скринингового изучения поджелудочной железы. КТ и МРТ используют в дифференциальной диагностике солидных опухолей ПЖ, НЭО ПЖ и метастазов рака другой локализации в ПЖ. Наиболее информативным методом исследования является КТ с в/внным контрастированием.
Эндосонография (ЭндоУЗИ)	79-100	Наиболее чувствительный дооперационный тест для диагностики НЭО ПЖ, позволяющий выполнить дооперационную биопсию по показаниям
Селективная трансартериальная стимуляция секреции, или SASI-тест	90-96	Применяется исключительно для уточнения локализации функционирующих опухолей панкреатодуоденальной зоны, если данные КТ / МРТ противоречивы или не выявляют опухоль
Методы визуализации опухолей, несущих соматостатиновые рецепторы		
Радиоизотопные методы (Сцинтиграфия с In-111-Октреотидом)	87-98	Может быть неинформативным при небольших размерах опухоли; характеризуется низкой разрешающей способностью и позволяет визуализировать опухоли размером от 15 мм.
ПЭТ-КТ с Ga-68-DOTATOC/-TATE	~100%	Наиболее чувствительный неинвазивный дооперационный тест для диагностики НЭО ПЖ, обладает высокой разрешающей способностью, позволяя обнаружить опухоли от 5 мм.
ПЭТ-КТ с 18-ФДГ		Может быть неинформативным при доброкачественных солитарных опухолях. Применяется для диагностики метастатических опухолей.
Интраоперационные методы топической диагностики		

Интраоперационная ревизия поджелудочной железы (пальпаторная и визуальная)	88-90	Рекомендуется при сомнительных предоперационных данных о локализации инсулиномы или гастриномы (в 12-пёрстной кишке)
Интраоперационное УЗИ	88-100	Эффективный способ выявить локализацию и распространённость НЭО ПЖ, а также связь с панкреатическим протоком и сосудами для определения объёма операции

- Размер инсулиномы косвенно отражает риск злокачественности. 90% инсулином первично выявляются размером менее 2 см, и расцениваются как G1. Опухоли диаметром более 3 см чаще злокачественные (G2-G3), более 4 см – с высокой вероятностью злокачественные. В 10% встречаются множественные инсулиномы.
- У 5 % больных инсулинома оказывается компонентом синдрома МЭН типа I (синдром Вермера). При этом, как правило, в поджелудочной железе встречаются множественные опухоли различной степени дифференцировки (G1 и G2), продуцирующие различные гормоны.
- В редких случаях у пациентов имеется клиническая картина эндогенного гиперинсулинизма без выявленного источника гиперпродукции гормонов. В таком случае необходимо применить все возможные методы исследования, а если инсулинома не обнаруживается, может быть установлен диагноз «незидиобластоз».

Диагностика инсулиномы

- Диагностика инсулиномы, как и других НЭО, складывается из трёх основных этапов: изучение гормональной активности опухоли, топическая диагностика опухоли и определение её злокачественного потенциала.
- Для выявления или подтверждения эндогенного гиперинсулинизма рекомендуется не простое определение уровня инсулина, а проведение пробы с 72-часовым голоданием. В норме уровень инсулина должен понижаться в ответ на понижение глюкозы. Отсутствие подавления синтеза инсулина в ответ на снижение уровня глюкозы свидетельствует о наличии опухоли, продуцирующей инсулин. Целью функциональной пробы является провокация триады Уиппла: возникновение приступов гипогликемии натощак; падение уровня глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л; купирование приступа внутривенным введением глюкозы.
- При проведении пробы допускается только питье воды и никакого приёма пищи. На протяжении пробы изучается содержание глюкозы, инсулина и С-пептида в крови. Вначале кровь берётся каждые 6 ч, или при появлении симптомов гипогликемии, а при снижении уровня глюкозы ниже 3 ммоль/л этот интервал сокращается.
- В большинстве случаев у пациентов с инсулиномой гипогликемия (триада симптомов) развивается в течение 12—18 ч от начала теста. При ухудшении состояния, или при падении глюкозы ниже 2,2 ммоль/л, пробу следует прекратить и считать положительной. Голодание прекращается и в том случае, если уровень глюкозы падает ниже 2,5 ммоль/л и при этом имеются симптомы гипогликемии. Прекращение теста только при наличии низкого уровня глюкозы в крови при отсутствии гипогликемии не является убедительным положительным результатом.
- Если у пациента в течение 72 ч отсутствуют симптомы гипогликемии и снижение гликемии ниже 2,5 ммоль/л, проба прекращается, и ее результаты расцениваются как отрицательные.

Согласно рекомендациям ENETS (2017), в настоящее время диагноз инсулиномы считается доказанным при наличии следующих факторов:

- Положительный тест с 72-часовым голоданием;

- Подтверждённый уровень глюкозы крови не более 2,2 ммоль/л;
- Уровень инсулина 6 мкМЕ/мл и более;
- Уровень С-пептида 200 пмоль/л и более;
- Уровень проинсулина 5 пмоль/л и более;
- Отсутствие в крови препаратов сульфаниламочевины.

Топическая диагностика инсулином.

- При помощи УЗИ, КТ и МРТ выявляются 10-40% инсулином.
- ЭндоУЗИ является самым информативным методом топической диагностики инсулином. Чувствительность ЭндоУЗИ составляет 90-95%.
- Чувствительность ангиографии в сочетании с АСЗК 88-100%. Это мало распространённый метод топической диагностики, который сильно зависит от оснащения клиники и соблюдения методологии выполнения.
- Чувствительность сцинтиграфии (ОФЭКТ) с ¹¹¹In-Октреотидом («Октреоскан») – низкая (крайне низкая экспрессия соматостатиновых рецепторов в инсулиномах).
- Чувствительность ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ низкая. Это связано с высокой частотой опухолей G1 с низким метаболизм глюкозы в опухоли.
- Чувствительность ПЭТ с ¹⁸F-DOPA (очень низкая, возможно только для опухолей G3)
- Чувствительность ПЭТ с ⁶⁸Ga-DOTA, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁴Cu – средняя. В настоящий момент в России отсутствуют изотопы, необходимые для проведения этих исследований.
- Чувствительность ПЭТ-Ga⁶⁸-DOTATOC в диагностике НЭО ПЖ достигает 100%

Хирургическое лечение при инсулиноме без точного топического диагноза

- Если есть все клинические и лабораторные признаки инсулиномы, подтверждённые функциональными тестами, но нет точной топической диагностики, или при противоречивых данных о локализации опухоли, то может быть показана «диагностическая лапаротомия/лапароскопия» и исследование поджелудочной железы (интраоперационное УЗИ, лапароскопическое УЗИ, пальпация). Чувствительность этого метода в выявлении инсулиномы составляет около 90%.
- В настоящее время, с развитием методов визуализации нейроэндокринных опухолей, операции без топического диагноза не могут быть рекомендованы в качестве метода выбора.
- В случае, если при всех возможных методах топической диагностики инсулином, в том числе – и интраоперационных, опухоль не выявлена - пациенту может быть установлен диагноз «незидиобластоз».

Незидиобластоз.

Незидиобластоз – неопухоловое заболевание, характеризующееся развитием эндогенного гиперинсулинизма за счёт гиперплазии и гипертрофии островков Лангерганса, обусловленной гиперплазией и/или гипертрофией формирующих его бета-клеток. Заболевание является очень сложным для диагностики, и диагноз в большинстве случаев ставится методом исключения (невывявление инсулиномы при типичной

клинической картине эндогенного гиперинсулинизма), или после неэффективной операции по поводу инсулиномы. Вариантами лечения незидиобластома являются резекционные операции (в настоящее время является предметом дискуссии), или консервативные методы лечения.

Артериостимулированный забор крови из печеночных вен с целью дифференциальной диагностики инсулином и незидиобластома

Актуальной и не решенной остается проблема диагностики органических форм гиперинсулинизма.

Незидиобластома малоизучен, что крайне затрудняет диагностику и определение тактики лечения [14,18,21,22], это генетически обусловленное заболевание, обусловленное тотальной трансформацией протокового эпителия поджелудочной железы в β -клетки [63].

Успехом лечения гиперинсулинизма является ранняя диагностика патологии с определением точной ее локализации и степени гормональной активности опухоли. Большое значение придается визуализирующим методам исследования.

Информативным методом на сегодняшний день считается артериостимулированный забор крови из печеночных вен со стимуляцией глюконата кальция с определением уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ). Метод применяется с 90-х годов, а утвержден в новой номенклатуре медицинских услуг приказом Министерства здравоохранения социального развития Российской Федерации от 13 октября 2017 г. Данный метод позволяет дифференцировать гормонально-активные опухоли от нефункционирующих, а также дает возможность сопоставлять данные по повышению градиента гормона с вариантами ангиоархитектоники поджелудочной железы, что дает представление о локализации опухоли. Чувствительность метода достигает 98-100% [10,12,25-30].


Артериостимулированный забор крови (АСЗК) из печеночных вен со стимуляцией глюконата кальция является инвазивной интервенционной радиологической техникой, разработанной для предоперационной локализации инсулиномы. [17, 9, 61].

АСЗК позволяет дифференцировать скрытую инсулиному от диффузного незидиобластома с высокой специфичностью у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией и отрицательными или неубедительными проведенными не инвазивными исследованиями [62, 23].

Метод позволяет проводить диагностику в амбулаторных условиях под седативным воздействием. При помощи катетера 5 Fr проводится катетеризация правой бедренной артерии и вены по технике Сельдинера. Под рентгенологическим контролем венозный катер помещается в правую печеночную вену для забора крови. Далее стандартная ангиография выполнялась после катетеризации чревной, гастродуоденальной (GDA), селезеночной (SPA) и верхней брыжеечной артерий (SMA), а так же дорсальной поджелудочной артерии, если необходимо. После проведения диагностической ангиографии болюсно вводится разведенный до 5 мл глюконат кальция (0,025 мг/кг) в GDA, SPA, SMA. Забор крови проводился до введения глюконата кальция, далее через 20, 40 и 60 секунд после введения из каждой системной артерии. Далее проводится расчет концентрации инсулина в клинической лаборатории. Рассчитывается максимальная концентрация инсулина печени (mHVI, мкМЕ/мл). Относительно кратное увеличение концентрации инсулина (rHVI) по сравнению с исходным уровнем ($t=20, 40, 60$ деленное на базовый уровень $t=0$). Значения с инсулиномой демонстрировали повышенную

исходную концентрацию инсулина в печени с заметным увеличением как mHVI, так и гHVI после внутриартериальной стимуляции кальцием, обычно в одном распределении артерий. При несидиобластозе наблюдается низкая или физиологическая исходная концентрация инсулина в печени с минимальным увеличением mHVI и умеренным увеличением гHVI после внутриартериальной стимуляции кальцием, как правило, в нескольких артериальных распределениях [25-30].

АЗСК дает успешное решение проблемы топической диагностики гормонально активного очага поджелудочной железы (размер очага менее 15 мм, глубина расположения), а так же возможность выявить при множественных поражениях какое из них функциональное, что значительно уменьшает травматизацию органа и снижает риски рецидива заболевания после хирургических вмешательств. Не мало важным фактором при всех перечисленных стандартных диагностик, является масса тела пациента, что не принципиально для проведения АЗСК.



ДРУГИЕ ФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гастронома

- Гастронома составляет 25-30% НЭО ПЖ. Выявляется чаще всего в 48-55 лет
- Частота новых случаев гастриномы — 0,5-2 на 1 млн. человек в год.
- Средняя длительность от первых симптомов до установки диагноза – 5 лет
- Наиболее часто гастронома встречается в желудке и 12-пёрстной кишке, но ~25% случаев гастрином локализуются в головке поджелудочной железы).
- Выделяют 3 типа НЭО желудка. I тип - ECL-ома, доброкачественная опухоль, встречающаяся в виде полипа при хроническом атрофическом гастрите, гормонально-неактивная (частота выявления I типа - 80% среди всех НЭО желудка). II тип – функционирующая НЭО G1-G2, с гиперпродукцией гастрина. III – нейроэндокринный рак G3. Гастриномы поджелудочной железы – чаще всего G1 и G2, с признаками инвазии и/или вовлечением регионарных лимфоузлов. Ki-67 при гастриномах чаще всего 2-10%.
- Клиническая картина функционирующих гастрином носит название синдром Золлингера-Эллисона. Он проявляется сочетанием рецидивирующей язвенной болезни в сочетании с ГЭРБ.
- В 20-25% случаев – гастриномы выявляются уже с метастазами в печень.
- Прогноз 10-летней выживаемости: при 1-3 стадии – 80-90%, при наличии отдалённых метастазов – 10-20%.

Диагностика гастриномы

Анамнез:

- Упорное течение язвенной болезни, в сочетании с ГЭРБ, диареей. Как правило, в анамнезе – часто операция по поводу перфоративной язвы.
- Неэффективность или низкая эффективность адекватного консервативного лечения язвенной болезни.
- Может встречаться язвенная болезнь у родственников
- Частые сопутствующие заболевания: МКБ, нефролитиаз, гиперпаратиреоз

Согласно рекомендациям ENETS [2012], в настоящее время диагноз гастриномы считается доказанным при получении результатов следующих исследований:

- Повторное определение уровня гастрина-17 (повышение уровня гастрина сыворотки более чем в 10 раз)
- Определение Ph желудочного сока (менее 2,0)
- Проба с кальциевой нагрузкой или секретинном (увеличение гастрина сыворотки более чем на 120 пг/мл по сравнению с базальным)
- Перед проведением функциональных проб за 1 неделю до исследования необходимо отменить ингибиторы протонной помпы и назначить вместо них H2-блокаторы [1,16,32].

Топическая диагностика гастрином и прочих НЭО ПЖ

- Гастрономы бывают одиночными и множественными.
- С помощью УЗИ, КТ и МРТ первичные НЭО ПЖ могут быть выявлены в 10- 50% случаев.
- Чувствительность ангиографии в диагностике НЭО ПЖ составляет 20-50%.
- Чувствительность ЭндоУЗИ в диагностике НЭО ПЖ составляет 90-95%.
- В диагностике первичной опухоли чувствительность сцинтиграфии (ОФЭКТ) с ¹¹¹In-Октреотид («Октреоскан») составляет 30-70%, и зависит от наличия в опухоли и её метастазах рецепторов к соматостатину (SSTR). Разрешающая способность метода невысокая: размер опухоли, выявляемой при помощи ОФЭКТ, составляет от 1,5 см (редко – от 1 см).
- Чувствительность КТ, МРТ в выявлении метастатического поражения печени – 30-80%, МР-ангиографии – 50-85%, ОФЭКТ с мечеными ¹¹¹In аналогами соматостатина («Октреоскан») – 70-95%.
- Чувствительность ПЭТ КТ Ga68-DOTA-TATE (-NOC) наиболее высокая.

Операция при гастриноме/прочих НЭО ПЖ без точного топического диагноза

- Чувствительность диагностической лапаротомии и диафаноскопии 12-пёрстной кишки/рутинной дуоденотомии, и пальпации поджелудочной железы в выявлении гастрином – около 90%
- В настоящее время, с развитием методов визуализации нейроэндокринных опухолей, операции без топического диагноза не могут быть рекомендованы в качестве метода выбора.

Функциональные пробы в диагностике гормонально-активных НЭО ПЖ.

Для выявления или уточнения гормональной активности НЭО, существует ряд функциональных проб, проведение которых обычно требует пребывания пациента в стационаре:

- Проба с 72-ч голоданием (при инсулиномах и незидиобластозе, в дифференциальной диагностике гипогликемических состояний).
- Тест с внутриартериальным введением кальция и последующий селективным забором крови (IACS tests, intra-arterial calcium stimulation). Применяется при дифференциальном диагнозе инсулиномы и незидиобластоза).
- Провокационные тесты с внутривенным введением кальция (при гастриномах происходит повышение гастрина в 2-3 раза; при карциноидных опухолях – провокация типичной клинической картины).
- Секретиновый тест (при гастриномах).
- Проба с белкой нагрузкой (при гастриномах).
- Проба с внутривенным введением атропина (при ППОмах)
- Проба с норадреналином (при карциноидных опухолях – провокация типичной клинической картины).

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИНДРОМОВ

Спорадические НЭО ПЖ в большинстве случаев представляют собой единичную опухоль. У пациентов с наследственными синдромами НЭО ПЖ, как правило, бывают множественными и сочетаются с НЭО других локализаций. Опухоли поджелудочной железы в сочетании с опухолями других локализаций носят название синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН 1, или синдром Вермера).

Синдром МЭН1 характеризуется мутацией в локусе 11q13 ген MEN (супрессор опухолевого роста). Мутация характеризуется очень высокой пенетрантностью, которая достигает 99% в возрасте 50 лет и выше [8,16,25].

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН I).

МЭН 1 – это сочетание:

- опухоли гипофиза (выявляется у 65% пациентов с МЭН1). Гормональная активность: пролактиномы – 20%, соматостатин+пролактин-продуцирующие – 5%, соматостатиномы – 5%, кортиктропиномы – 2%);
- первичного гиперпаратиреоза (аденома 1- 2 околощитовидной железы выявляется у 90% пациентов, у 25% - гиперплазия всех ПЩЖ);
- НЭО ПЖ (выявляется у 80% пациентов с МЭН1). Гормональная активность: гастриномы 40%, инсулиномы 10, другие 2%: соматостатиномы, глюкагономы, карциоидные опухоли или гормонально-неактивные– от 20% до 54%.
- Внекишечный карциноид встречается в 2-10% случаев.

Клиническая картина других наследственных синдромов.

МЭН IIa (синдром Сиппла):

- Медуллярный рак щитовидной железы (выявляется у 97-100% пациентов).
- Феохромоцитома (у 60-80% пациентов), обычно двустороннее поражение.
- Гиперпаратиреоз (у 20-40% пациентов).

МЭН IIb (синдром Горлина):

- Медуллярный рак щитовидной железы (выявляется у 97- 100% пациентов).
- Феохромоцитома (у 50% пациентов).
- Гиперпаратиреоз (< 5% пациентов).
- Множественные ганглионейромы, расположенные в слизистой оболочке кишки.
- Марфаноподобный фенотип.

Консультация генетика показана при подозрении на любой из наследственных синдромов, особенно – при выявлении НЭО у пациентов молодого возраста или при мультиорганным поражением [33,34].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У пациентов с НЭО ПЖ хирургическое лечение является основным и единственным радикальным методом, позволяющим излечивать этих больных. Показания к хирургическому лечению и объем операции определяются в зависимости от наличия клинических симптомов опухоли, местной распространенности, злокачественного потенциала, наличия метастазов в печени, включая оценку резектабельности поражения печени и функциональное состояние организма.

Хирургическое лечение НЭО ПЖ заключается в выполнении органосохраняющих (энуклеация опухоли) или резекционных хирургических операций (панкреатодуоденальная резекция или дистальная резекция поджелудочной железы). По мнению большинства авторов, хирургическое лечение в подавляющем большинстве случаев не показано пациентам с низкодифференцированными (G3) нейроэндокринным раком поджелудочной железы (НЭР), так как эти опухоли на момент выявления обычно являются местнораспространенными или метастатическими, а показатели выживаемости и прогноз крайне неблагоприятны.

При выявлении резектабельных метастазов в печени может быть показано хирургическое лечение – резекции печени. При нерезектабельных метастазах в печени, с целью увеличения продолжительности жизни пациентов, оправданы циторедуктивные вмешательства в комбинации с методами локальной деструкции метастазов и системной химиотерапией. Паллиативная помощь заключается в контроле гормональных синдромов методами локорегионарного (радиочастотная или микроволновая абляция, криоабляция, введение этанола в опухолевые узлы печени, трансартериальная эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболизация) или системного лечения – радиорецепторная терапия, биотерапия и химиотерапия.

Степень дифференцировки клеток и злокачественный потенциал опухоли в случаях с НЭО ПЖ традиционно определяли в результате морфологического изучения уже удаленной опухоли. Это связано с тем, что получить адекватное количество ткани из опухоли до операции – технически очень сложно. В последнее время, с появлением ЭндоУЗИ, получить биоптат из опухоли возможно и до операции, что может оказать влияние на изменение тактики операции [35-39].

Хирургическое лечение инсулиномы

Инсулинома – единственная НЭО ПЖ, хирургическое лечение которой может заключаться в энуклеации опухоли без лимфодиссекции, а не в выполнении стандартных онкологических резекционных вмешательств. Такая органосохраняющая операция возможна при удобном для выполнения энуклеации расположении опухоли, максимальными размерами до 2 см и без вовлечения главного панкреатического протока. В случае единичной опухоли поверхностной локализации, рекомендуется проведение лапароскопической энуклеации под контролем интраоперационного открытого, лапароскопического УЗИ или ЭндоУЗИ, информативность которого при инсулиномах достигает 95%. При размерах опухоли более 2 см. возрастает риск злокачественности опухоли, и необходимо выполнение лимфодиссекции вместе с резекционными операциями [33-35].

Резектабельная опухоль. Тактика:

- Допускается энуклеация опухоли без лимфодиссекции - для инсулином любой локализации, если не вовлечён главный панкреатический проток (опухоль не ближе ~2-3ммк протоку, и не >2 см в диаметре)
- Дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезёнки, если опухоль находится в хвосте железы (открытая или лапароскопическая)
- Дистальная резекция поджелудочной железы или панкреатодуоденальная резекция +/- спленэктомия и лимфодиссекция, если есть данные о возможных регионарных метастазах в воротах селезёнки, или опухоль > 2см (открытая или лапароскопическая)

Регионарный рецидив опухоли или отдалённые метастазы. Тактика:

- Если потенциально резектабельный рецидив (R0) – повторная операция
- Если не резектабельный местный рецидив и нет симптомов – наблюдение
- Если не резектабельный местный рецидив и есть симптомы – препараты аналоги соматостатина

Тактика при метастатической опухоли (печень, лёгкие, кости).

- Если потенциально резектабельный метастаз (R0) – хирургическое лечение + препараты октреотида + системная химиотерапия
- Если нерезектабельный метастаз – решение вопроса о циторедуктивной операции + абляция очагов в печени + препараты октреотида + системная химиотерапия

Хирургическое лечение гастрином/глиукагоном/ВИПом/нефункционирующих НЭО ПЖ

- Хирургическое лечение рекомендуется пациентам со спорадическими резектабельными опухолями без отдалённых метастазов
- У пациентов с МЭН I, а также с множественными НЭО ПЖ, оптимальная хирургическая тактика не определена; рассматриваются варианты резекции поджелудочной железы R2 или панкреатодуоденальной резекции.
- При спорадических гастриномах поджелудочной железы до 2-х см так же допускается выполнение энуклеации. Однако, учитывая более высокий риск злокачественности, по сравнению с инсулиномами, некоторые источники рекомендуют рассмотреть высокую вероятность выполнения регионарной лимфодиссекции. При размерах опухоли более 3 см вероятность метастазирования в лимфатические узлы и печень - более 30%, что требует выполнения лимфодиссекции и резекционных вмешательств.
- Гастринома, расположенная в поджелудочной железе, иногда может являться метастазом в лимфоузел гастриномы, расположенной в 12-пёрстной кишке.

Резектабельная гастринома головки поджелудочной железы. Тактика.

- Менее 2 см, не связанная с ГПП, поверхностно расположенная - энуклеация опухоли + рассмотреть высокую вероятность выполнения лимфодиссекции (открытая или лапароскопическая)

- Более 2 см, глубоко расположенная, вероятно связанная с ГПП - панкреатодуоденальная резекция + лимфодиссекция (открытая или лапароскопическая)

Резектабельная гастринома хвоста поджелудочной железы. Тактика.

- Дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезёнки + рассмотреть высокую вероятность выполнения лимфодиссекции (открытая или лапароскопическая)
При гастриномах показана дуоденотомия (для поиска опухолей 12-п.к.)

Глюкагонома/ВИПома/нефункционирующие НЭО ПЖ. Тактика.

- Резекция железы (дистальная, периопухолевая резекция) + лимфодиссекция (открытая или лапароскопическая)
- Панкреатодуоденальная резекция - лимфодиссекция (открытая или лапароскопическая).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для лечения диссеминированных и метастатических НЭО ПЖ существуют различные терапевтические подходы в аспекте медикаментозного лечения [1-3]. В ряде случаев при опухолях G1 и G2 допустима терапия в моно режиме пролонгированными агонистами соматостатиновых рецепторов, препаратами ингибиторами mTOR (эверолимус) [47,66], ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб) [48,50]. Терапия интерфероном альфа в монорежиме и в комбинации с аналогами соматостатина более эффективна для НЭО других локализаций и обычно не применяется в лечении НЭО ПЖ [46,65]. Лекарственное лечение пациентов с НЭО ПЖ G3 и НЭР ПЖ может включать различные схемы химиотерапии.

Аналоги соматостатина (АС) пролонгированного действия.

Среди аналогов соматостатина большинство препаратов представляют пролонгированные формы препарата Октреотид или препарат Ланреотид. Терапию АС назначают пациентам с признаками остаточной опухоли после операции (R1 или R2), наличием регионарных или отдаленных метастазов, карциноидным синдромом с положительным статусом SSTR 2A и SSTR 4 типов в опухоли 1 раз в 28 дней подкожно в стартовой дозе 30 мг Октреотида или 120 мг Ланреотида с оценкой эффекта в динамике. При возникновении токсичности производится редукция дозы, при полной непереносимости препарата лечение прекращают с переходом на следующую линию терапии [46,63,64,67].

Препараты АС обладают доказанным противоопухолевым и антипролиферативным эффектом в отношении НЭО G1 и G2. В плацебо контролируемом исследовании PROMID [52] показано, что применение препарата Октреотид значительно увеличивает время до прогрессирования у пациентов с НЭО G1 midgut практически в 3 раза по отношению к пациентам, получавшим плацебо. В известном протоколе CLARINET [53] на большей группе пациентов показано увеличение продолжительности жизни без прогрессирования у пациентов с НФ НЭО ЖКТ получавших Ланреотид в стандартной дозе (Медиана 32,8 мес) при благоприятном профиле безопасности и переносимости.

Следует отметить что в США для комплексного лечения карциноидного синдрома вместе с АС зарегистрирован и допущен к применению препарат на основе вещества Телотристат, для более эффективного лечения диареи при карциноидном синдроме в дозе 250 мг ежедневно, однако в настоящее время препарат в РФ не зарегистрирован

Терапия интерферонами

Интерферон альфа применяется в лечении распространенных НЭО ПЖ, проведенные ретроспективные исследования на больших группах пациентов показали снижение темпов роста опухоли и эффективность в терапии карциноидного синдрома при недостаточном контроле симптомов функционирующих высокодифференцированных ПНЭО. В настоящее время может быть применен в качестве терапии второй линии в комбинации с АС, при отсутствии экспрессии опухолью рецепторов соматостатина в качестве монотерапии препарата первой линии. ИФН-α применяется в режиме 3 млн МЕ 3-5 раз в неделю до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[23,46,65].

Таргетная терапия НЭО ПЖ

Эверолимус – таргетный препарат, разработанный и впервые внедренный для терапии светлоклеточного рака почки, прошел исследования [47] в которых была доказана эффективность в отношении диссеминированных (нерезектабельные и метастатические) высокодифференцированных (G1, G2) панкреатических нейроэндокринных опухолей. Назначают в дозе 10 мг в сутки, ежедневно в качестве постоянной терапии диссеминированных высокодифференцированных ПНЭО при прогрессировании на фоне лечения препаратами АС. Лечение проводят с оценкой динамики по первичной опухоли и видимым метастазам на КТ/МРТ с использованием критериев RECIST до прогрессирования или токсичности. При прогрессировании следует изменить линию терапии, при токсичности производят редукцию дозы (5 мг ежедневно или 5 мг через день) или отмену препарата на 3 недели с последующим возобновлением лечения, в случае сохраняющихся симптомов непереносимости препарата рекомендовано перейти на другую линию лечения. Эффективность лечения эверолимусом доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях (увеличивает время до прогрессирования по отношению к терапии плацебо в исследовании RADIANT-3) и терапия ингибиторами пути mTOR рекомендована многими профессиональными ассоциациями по изучению и лечению НЭО, в том числе экспертным советом МОЛНЭО.

Сунитиниб – противоопухолевой препарат, ингибитор рецепторов тирозинкиназ, рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и PDGFR β), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3) и других (более 80) киназ. Рекомендован к терапии нерезектабельных или метастатических высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания на фоне терапии АС в дозе 37,5 мг/сут ежедневно без перерыва, при возникновении токсичности (слабость, усталость, ладонно-подошвенный синдром) суточная доза может быть редуцирована на 12,5 мг [48,50].

В проведенных исследованиях время до прогрессирования у пациентов с диссеминированными и метастатическими НЭО ПЖ доказано, что Сунитиниб значительно увеличивает время до прогрессирования [66].

Таргетную терапию НЭР ПЖ не проводят, консенсусная позиция в отношении применения таргетного лечения НЭО ПЖ G3 в настоящий момент окончательно не определена.

Системная цитотоксическая химиотерапия

Цитотоксическая химиотерапия длительное время широко применяется в лечении первичных нерезектабельных, и рецидивных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [51]. В настоящее время подходы к лечению НЭО G3 и НЭР G3 дифференцированы, что обусловлено разностью в биологии опухолей и в конечном итоге определяет эффективность лекарственного лечения. Точки приложения системной химиотерапии у больных НЭО ПЖ следующие:

- Первичная нерезектабельная местно-распространенная или метастатическая нерезектабельная НЭО ПЖ G3 и НЭР G3 ПЖ в отсутствии

эффекта от таргетной терапии или при быстром прогрессировании.

- Рецидивная нерезектабельная местно распространенная или метастатическая нерезектабельная НЭО ПЖ G3 и НЭР G3 ПЖ
- Резистентная к другому лекарственному лечению нерезектабельная НЭО ПЖ G1-G2

Несмотря на довольно длительное применение цитотоксической химиотерапии в лечении НЭО ПЖ есть множество факторов, которые мешают оценить ее фактическую ценность, так как морфологические критерии НЭО ПЖ довольно часто пересматриваются. Например пересмотр классификации ВОЗ 2010 и 2017 гг в значительной мере ставит под сомнение и репрезентативность, и валидность предшествующего опыта. Помимо упомянутого разнородность выборок и критериев ответа на лечение, наряду с ретроспективным характером исследований формирую общую разнородную и пеструю группу неоднозначных результатов такого лечения. Тем не менее в ряде случаев, в частности НЭР ПЖ и резистентные к прочему лечению больные НЭО ПЖ G3 или G2, в отсутствии возможности подбора таргетной терапии и негативного статуса соматостатиновых рецепторов в опухоли по сути единственной опцией доступного лекарственного лечения остается цитотоксическая химиотерапия.

Проведение системной химиотерапии показывает в среднем около 60% частичный ответ и около 30% полный ответ на лечение. Длительность ответа на лечение в среднем 17 месяцев и медианой выживаемости около 26 месяцев [55-61].

Применяются различные схемы химиотерапии, основные же принципы состоят в том, что не применять цитотоксическое лечение в случаях эффективности других линий лечения при НЭО G2 и G3, в то же время как не стоит начинать лечение НЭР ПЖ с аналогов соматостатина.

Учитывая все изложенное выше, наиболее обоснованными с точки зрения современных критериев и подходов к лечению НЭО ПЖ являются следующие схемы системного химиотерапевтического лечения:

Темозоломид в качестве монотерапии 150-200 мг/м²/сут 1-5 день 1 раз в 4 недели 6 циклов [56]. По данным литературы и клинических исследований эффективен в отношении НЭО G3, менее чем в комбинации с Капецитабином.

Темозоломид + Капецитабин: Капецитабин 750 мг перорально 2 раза в день 14 суток, 10-14 сутки + Темозоломид 200 мг/м²/сут каждые 28 дней. [56,69]

XELOX: Оксалиплатин 130 мг/м²/сут в/в в 1 день, Капецитабин 2000 мг/м²/сут со 2 по 15 сутки каждые 3 недели 6 циклов максимум [57].

FOLFOX 6/B: Оксалиплатин 85 мг/м² в/в и Лейковорин 200 мг/м² в/в в 1 день в течении 2 часов 5-фторурацил 2400 мг/м² 48 часов продленная инфузия + Бевоцизумаб 5 мг/кг каждые 14 суток 9-12 циклов [62].

Капецитабин и стрептозоцин ± цисплатин: Капецитабин перорально 625 мг/м² 2 раза в день 21 день, Стрептозоцин 1,0 г/м² в/в 1-й день 2ч инфузия с или без Цисплатин 70 мг/м² внутривенно в 1-й день, 6 циклов [59].

GEMOX: Оксалиплатин 100мг/м² в/в в 1-й день + Гемцитабин 1000 мг/м² в/в 1-й день каждые 2 недели 8 циклов [60,61].

ЕР: Этопозид 100 мг/м² в/в 1-3 дни +Цисплатин 75 мг/м² в/в 1 день 1 раз в 3 недели 6 циклов [61,62].

В качестве 2 линии при неэффективности ЕР целесообразно **FOLFIRI:** Иринтекан 180 мг/м² в день 1 далее инфузия Лейковорина 400 мг /м² (кальция фолинат) 2 часа + болюсное введение 2-фторурацил 400 мг/м² в/в + 5-фторурацил 1200 мг/м² длительно (44 часа: дни 1 и 2) каждые 14 дней, 6 циклов [62].

Симптоматическая медикаментозная терапия для некоторых НЭО

Во всех случаях назначают ондансетрон, метоклопрамид, метилпреднизолон для снижения токсических эффектов (таблица 5) [50].

Таблица 5

Вид опухоли	Вид терапии
Карциноидные опухоли	Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные. Интерферон, если рецепторы к соматостатину не обнаружены. Антагонисты гистамина Ципрогептадин, никотинамид
Инсулинома Гастронома	Диазоксид. Частое дробное углеводистое питание. Внутривенное введение раствора декстрозы при отсутствии возможности перорального питания. Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные
Глюкагонома	Высокие дозы аналогов соматостатина. Антикоагулянтная терапия, так как есть проявления тромбофилии. Инсулинотерапия для коррекции диабета
Випома	Высокие дозы аналогов соматостатина. Массивная интравенная регидратация для ликвидации обезвоживания. Компенсация солевых потерь (калий, бикарбонаты)
Соматостатинома	Панкреатические ферменты. Инсулинотерапия для коррекции диабета.
Нефункционирующие опухоли	Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные

Ведение пациентов в послеоперационном периоде и при паллиативном лечении.

После радикально выполненного лечения пациенты должны находиться под динамическим наблюдением, необходимо проводить ежегодное обследование с целью исключения рецидивов и метастазов (гормональное обследование – контроль ключевых показателей в частности Хромогранина А и Серотонина (либо суточной экспрессии 5-ОИУК с мочой), УЗИ печени, по показаниям – КТ/МРТ органов брюшной полости. При подозрении на рецидив или для оценки прогрессирования показано проведение ПЭТ-КТ Ga68-DOTA-TATE(-NOC) для высокодифференцированных опухолей и 18ФДГ для низкодифференцированных НЭО. Исследования показывают, что наиболее эффективно что предпочтительно наблюдение в специализированных центрах диагностики и лечения НЭО в рамках многопрофильных высокопоточных клиник.

**ВЫПИСКА
ИЗ РЕШЕНИЯ УЧЕНОГО СОВЕТА
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ
«МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ
А.С. ЛОГИНОВА ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»**

от 31 мая 2019 года

ПРОТОКОЛ № 8

СЛУШАЛИ: Об утверждении методических рекомендаций «Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы».

Авторский коллектив: Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Цвиркун В.В., Мосин С.В., Фейдоров И.Ю., Малкина Н.А.

Рецензенты:

Егоров Алексей Викторович, профессор, д.м.н., заведующий отделением 1 хирургии Университетской клинической больницы №1, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Ким Эдуард Феликсович, профессор РАН, д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «МГОб 62 ДЗМ».

ПОСТАНОВИЛИ: Утвердить методические рекомендации «Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы» и рекомендовать их к публикации в открытой печати.

Председатель Ученого Совета,
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Ученый секретарь,
к.м.н.



И.Е. Хатьков

Т.А. Косачева

РЕЦЕНЗИЯ

на методические рекомендации «Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы» Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – это гетерогенная группа редких новообразований с широкой вариабельностью клинических, инструментальных и лабораторных проявлений. Модернизация диагностических подразделений в учреждениях здравоохранения г. Москвы и возросший уровень квалификации врачей в совокупности обусловили заметный рост выявляемости нейроэндокринных неоплазий, в том числе локализованных в поджелудочной железе. В связи с этим, возросшее количество пациентов с НЭО, требует строгие и последовательные решения в вопросах маршрутизации и своевременности направления их в специализированные отделения. Так как имеющийся опыт центров высокой компетенции показывает, что своевременная диагностика и выработка правильной тактики лечения является залогом выживаемости больных нейроэндокринными опухолями.

Методическое пособие для врачей изложено на 32 страницах и состоит из 12 последовательно изложенных глав, включающих современные положения об эпидемиологии, классификации, диагностике и лечении больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Список литературы насчитывает 68 источников и содержит ссылки на современные публикации. Отдельного внимания заслуживает описание целесообразности практического применения сложных методов обследования, таких как артериостимулированный забор крови (АСЗК), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В разделе лечения подробно описаны современные принципы и методы радикальных хирургических пособий для локализованных опухолей и современные схемы лечения распространенных и метастатических форм НЭО ПЖ, включая режимы наиболее эффективных схем системной терапии.

Своевременная диагностика, соблюдение принципов лечения с учетом биологии нейроэндокринных опухолей значительно улучшает продолжительность и качество жизни больных. Комплексный подход в дифференциальной диагностике позволяет выделить тяжелые клинические проявления карциноидного синдрома и карциноидной болезни сердца, и избежать тяжелых врачебных ошибок, нередко приводящим к фатальным последствиям.

Методические рекомендации «Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы», безусловно, представляются полезными для педагогического процесса в учреждениях высшего медицинского образования, и учреждениях последипломного медицинского образования. Также адресуются врачам общей практики, онкологам, терапевтам, гастроэнтерологам и эндокринологам. Могут быть рекомендованы к публикации.

Ким Эдуард Феликсович, профессор РАН, д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «МГОб 62 ДЗМ»



РЕЦЕНЗИЯ

на методические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы» Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы

Данные методические рекомендации коллектива авторов ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова являются актуальной и значимой работой для повседневной клинической практики. Нейроэндокринные опухоли – это группировка новообразований с широкой вариабельностью клинических, инструментальных и лабораторных проявлений. Накопленный опыт показывает, что зачастую диагноз нейроэндокринной опухоли устанавливается через годы от первых клинических проявлений в запущенной стадии заболевания. Своевременная диагностика и выработка правильной тактики лечения является залогом выживаемости таких пациентов.

В представленных материалах методических рекомендаций изложены основные принципы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, как особой группы образований желудочно-кишечного тракта. В работе представлена современная классификация всемирной организации здравоохранения, изложены основные диагностические критерии для функционирующих и нефункционирующих НЭО поджелудочной железы, представлена методология и последовательность обследований для установления корректного диагноза. Отдельно описана целесообразность практического применения сложных и дорогостоящих методов обследования, таких как артериостимулированный забор крови (АСЗК), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В разделе лечения подробно описаны современные методы радикальных хирургических пособий для локализованных опухолей и современные схемы лечения распространенных и метастатических форм НЭО ПЖ, включая режимы наиболее эффективных схем полихимиотерапии.

Современная диагностика и соблюдение принципов лечения значительно улучшает продолжительность и качество жизни больных НЭО поджелудочной железы, позволяет избежать тяжелых клинических проявлений карциноидного синдрома и карциноидной болезни сердца.

Данные рекомендации будут полезны в педагогическом процессе в медицинских вузах, учреждениях последипломного медицинского образования, для врачей общей практики, онкологов, терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов. Могут быть рекомендованы к публикации.

Профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета, заведующий отделением абдоминальной ОКБ №1 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова» МЗ РФ д.м.н., профессор



Егоров А.В.

Подпись заверена



ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела кадров

23.05.2019 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akerstrom G., Hessman O., Hellman P., Skogseid B. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005, vol. 19, no. 5, pp. 819–830.
2. An L., Li W., Yao K. C. et al., Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma, *Eur. J. Radiol.*, 2011, vol. 80 (3), pp. 675–680.
3. Bajetta, E., Catena, L., Procopio, G., De Dosso, S., Bichisao, E., Ferrari, L., Martinetti, A., Platania, M., Verzoni, E., Formisano, B. and Bajetta, R. (2006). Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours?. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 59(5), pp.637-642.
4. Brandle M., Pfammatter T., Spinas G.A. et al. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulinsecreting tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2001; 55 (3): 357-362.
5. Bushnell D. L., Baum R. P., Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2011, vol. 40, No. 1, pp. 153–162
6. Caplin, M., Pavel, M., Ćwikła, J., Phan, A., Raderer, M., Sedláčková, E., Cadiot, G., Wolin, E., Capdevila, J., Wall, L., Rindi, G., Langley, A., Martinez, S., Gomez-Panzani, E. and Ruszniewski, P. (2016). Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocrine-Related Cancer*, 23(3), pp.191-199.
7. Chauhan A, Farooqui Z, Murray LA, et al. Capecitabine and Temozolomide in Neuroendocrine Tumor of Unknown Primary. *J Oncol*. 2018;2018:3519247.
8. David G. Gardner, Dolores Shoback. *Greenspans Basic & Clinical Endocrinology*. – Eighth edition. (Перевод с англ. Под редакцией член-корр. РАМН, профессора Г.А. Мельниченко). – Издательство «Бином», 2011. – С. 662.
9. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Инсулиномы: локализация с селективным внутриартериальным введением кальция. *Радиологии*. 1991; 178 (1): 237–241.
10. Dussol, A., Joly, M., Vercherat, C., Forestier, J., Hervieu, V., Scoazec, J., Lombard-Bohas, C. and Walter, T. (2015). Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer*, 121(19), pp.3428-3434.
11. Egorov A.V., Vasilyev I.A., Musaev G.Kh., Kondrashin S.A., Fominykh E.V., Parnova V.A., Lezhinsky D.V., Ivashov I.A. Minimally invasive modalities in management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Высокотехнологическая медицина*. 2017. Т. 4. № 3. С. 62.
12. Egorov A.V., Vasilyev I.A., Musaev G.Kh., Kondrashin S.A., Fominykh E.V., Parnova V.A., Lezhinsky D.V., Ivashov I.A. Minimally invasive modalities in management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Высокотехнологическая медицина*. 2017. Т. 4. № 3. С. 62.
13. Ellison TA, Edil BH (2012) The current management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Adv Surg* 46:283–296
14. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95 (2) 74-87.
15. Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.:

- AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241-9.
16. Grant C.S. Gastrointestinal endocrine tumors. Insulinoma. Baillieres. Clin. Gastroenterol. 1996; 10 (4): 645-671.
 17. Guettier JM, Кам А., Чанг Р., Скарулис М.К., Кохран С., Александр Х.Р., Либутти С.К., Пингпанк Д.Ф., Горден П. Локализация инсулином в областях поджелудочной железы путем внутриартериальной кальциевой стимуляции: опыт NIH. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (4): 1074-1080.
 18. Hentic, O., Hammel, P., Couvelard, A., Rebours, V., Zappa, M., Palazzo, M., Maire, F., Goujon, G., Gillet, A., Levy, P. and Ruzsniowski, P. (2012). FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. Endocrine Related Cancer, 19(6), pp.751-757.
 19. Jensen R. T., Cadiot G., Brandi M. L. et al., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, Neuroendocrinology, 2012, vol. 95, pp. 98-119.
 20. K.Oberg, U.Knigge et al., "Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", Annals of Oncology 23, Supp.7, pp.124-130, 2012
 21. Kartalis N., Mucelli R. M., Sundin A., Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors, Ann. Gastroenterol., 2015, vol. 28 (2), pp. 193-202.
 22. Kulke, M. (2013). Systemic Therapy for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Seminars in Oncology, 40(1), pp.75-83.
 23. Kulke, M., Shah, M., Benson, A., Bergsland, E., Berlin, J., Blaszkowsky, L., Emerson, L., Engstrom, P., Fanta, P., Giordano, T., Goldner, W., Halfdanarson, T., Heslin, M., Kandeel, F., Kunz, P., Kuvshinoff, B., Lieu, C., Moley, J., Munene, G., Pillarisetty, V., Saltz, L., Sosa, J., Strosberg, J., Vauthey, J., Wolfgang, C., Yao, J., Burns, J. and Freedman-Cass, D. (2015). Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 13(1), pp.78-108.
 24. Kunz, P., Balise, R., Fehrenbacher, L., Pan, M., Venook, A., Fisher, G., Tempero, M., Ko, A., Korn, W., Hwang, J. and Bergsland, E. (2016). Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Neuroendocrine Tumors. Pancreas, 45(10), pp.1394-1400.
 25. Lawrence B., Gustafsson B.I., Chan A., Svejda B., Kidd M., Modlin I.M. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011 Mar;40(1):1-18.
 26. Metz DC, Jensen RT (2008) Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology
 27. Meyer, T., Qian, W., Caplin, M., Armstrong, G., Lao-Sirieix, S., Hardy, R., Valle, J., Talbot, D., Cunningham, D., Reed, N., Shaw, A., Navalkisoor, S., Luong, T. and Corrie, P. (2014). Capecitabine and streptozocin±cisplatin in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. European Journal of Cancer, 50(5), pp.902-911.
 28. Moertel, C., Hanley, J. and Johnson, L. (1980). Streptozocin Alone Compared with Streptozocin plus Fluorouracil in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine, 303(21), pp.1189-1194.
 29. Nesi, G., Marcucci, T., Rubio, C., Brandi, M. and Tonelli, F. (2008). Somatostatinoma: Clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 23(4), pp.521-526.

30. Qin H., Li Z., Qu L. et al., A rare case of focal nesidioblastosis causing adult-onset hypoglycemia, *Exp. Ther. Med.*, 2015, vol. 10 (2), pp. 723–726.
31. Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J., Bang, Y., Borbath, I., Lombard-Bohas, C., Valle, J., Metrakos, P., Smith, D., Vinik, A., Chen, J., Hörsch, D., Hammel, P., Wiedenmann, B., Van Cutsem, E., Patyna, S., Lu, D., Blanckmeister, C., Chao, R. and Ruzsniwski, P. (2011). Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*, 364(6), pp.501-513.
32. Reid, M., Bagci, P., Ohike, N., Saka, B., Erbarut Seven, I., Dursun, N., Balci, S., Gucer, H., Jang, K., Tajiri, T., Basturk, O., Kong, S., Goodman, M., Akkas, G. and Adsay, V. (2014). Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Modern Pathology*, 28(5), pp.686-694.
33. Ries LAG, Young JL, Keel GE, et al., eds.: SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U. S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007. NIH Pub. No. 07-6215.
34. Rinke, A. and Gress, T. (2017). Neuroendocrine Cancer, Therapeutic Strategies in G3 Cancers. *Digestion*, 95(2), pp.109-114.
35. Rinke, A., Müller, H., Schade-Brittinger, C., Klose, K., Barth, P., Wied, M., Mayer, C., Aminossadati, B., Pape, U., Bläker, M., Harder, J., Arnold, C., Gress, T. and Arnold, R. (2009). Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 27(28), pp.4656-4663.
36. Semelka R. C., Custodio C. M., Cem Balci N. et al., Neuroendocrine tumors of the pancreas: spect+62rum of appearances on MRI, *J. Magn. Reson. Imaging.*, 2000, vol. 11, pp. 141–148.
37. Service F.J. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* 1999; 28 (3): 501-517.
38. Simonenko V. B., Dulin P. A., Makanin M. A. *Karcinoidy i nejroendokrinnye opuxoli*, M.: Medicina, 2008, 176 p.
39. Strosberg, J., Fine, R., Choi, J., Nasir, A., Coppola, D., Chen, D., Helm, J. and Kvols, L. (2010). First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 117(2), pp.268-275.
40. Téllez-Ávila F. I., Acosta-Villavicencio G. Y., Chan C. et al., Diagnostic yield of endoscopic ultrasound in patients with hypoglycemia and insulinoma suspected, *Endosc. Ultrasound*. 2015, vol. 4 (1), pp. 52–55.
41. Thompson S.M., Vella A., Service F.J., Grant S.S., Thompson G. B., Andrews J.S. Effect of pancreatic variant anatomy and partial coincidence of regional perfusion on the interpretation of selective stimulation of arterial calcium by sampling from the hepatic veins for the preoperative occult insulinoma localization. *Surgery* 2015; 158 (1): 162-172.
42. Thompson S.M., Vella A., Thompson G.B., Rumilla K.M., Service F.J., Grant S.S., Andrews J.S. Selective arterial calcium stimulation using a liver venous test distinguishes insulin from nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (11): 4189-4197.
43. Treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treatment Reviews*, 40(10), pp.1230-1238.
44. Valle, J., Eatock, M., Clueit, B., Gabriel, Z., Ferdinand, R. and Mitchell, S. (2014). A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours.

Cancer Treatment Reviews, 40(3), pp.376-389.

45. Valle, J., Faivre, S., Hubner, R., Grande, E. and Raymond, E. (2014). Practical management of sunitinib toxicities in the t
46. Yang, M., Zeng, L., Zhang, Y., Wang, W., Wang, L., Ke, N., Liu, X. and Tian, B. (2015). TNM Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Medicine*, 94(12), p.e660.
47. Yao, J., Shah, M., Ito, T., Bohas, C., Wolin, E., Van Cutsem, E., Hobday, T., Okusaka, T., Capdevila, J., de Vries, E., Tomassetti, P., Pavel, M., Hoosen, S., Haas, T., Lincy, J., Lebwohl, D. and Öberg, K. (2011). Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*, 364(6), pp.514-523.
48. Г.С. Емельянова, А.Е. Кузьминов, Н.Ф. Орел, А.А. Маркович, А.А. Кузнецова, В.А. Горбунова. Интерферон а (ИФН-а) в сравнении с ИФН-а + октреотид в лечении больных высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями различных локализаций. *Современная онкология*. 2017; 02: 61-65.
49. Егоров А.В., Васильев И.А., Парнова В.А., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А. Современное состояние диагностики и лечения гормональноактивных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Высокотехнологическая медицина*. 2017. Т. 4. № 1. С. 32-42.
50. Егоров А.В., Кондрашин С.А., Васильев И.А., Ивашов И.В., Левкин В.В., Парнова В.А. Особенности диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при мультифокальном поражении. *REJR* 2018; 8(4):293-300.
51. Егоров А.В., Кондрашин С.А., Лотов А.Н., Мусаев Г.Х., Орлов С.Ю., Силина Т.Л., Васильев И.А., Майорова Е.М. Диагностика синдрома множественной эндокринной неоплазии i типа у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. *Анналы хирургии*. 2009. № 1. С. 44-48.
52. Егоров А.В., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В., Мусаев Г.Х., Гитель Е.П., Гуревич Л.Е., Парнова В.А., Васильев И.А., Рабинович Э.З., Волков Р.Ю. Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009. Т. 14. № 4. С. 71-78.
53. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С., Черноусов А.Ф., Кузнецов Н.С., Кондрашин С.А., Лотов А.Н., Фоминых Е.В., Майорова Е.М., Пашкова И.Л., Аскендерова Э.О. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны. *Анналы хирургической гепатологии*. 2006. Т. 11. № 2. С. 84-91.
54. Егоров Е.А., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А., Гуревич Л.Е., Фомина Е.В., Васильев И.А., Анисимова О.В., Гузнов И.Г., Майорова Е.М. Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010. Т. 15. № 3. С. 25-30.
55. Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Любимова Н.В., Орел Н.Ф., Маркович А.А., Сельчук В.Ю. Прогностическая значимость динамики биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей в процессе биотерапии. *Современная онкология*. 2014. Т. 16. № 2. С. 77-81.
56. Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Любимова Н.В., Орел Ф., Маркович А.А., Сельчук В.Ю. Прогностическое значение исходного уровня хромогранина а у больных НЭО. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014. Т. 13. № 2. С. 63-66.
57. Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Маркович А.А., Кузьминов А.Е., Сельчук В.Ю. Значимость регулярного применения аналогов соматостатина и интерферона-а у больных высокодифференцированными нейроэндокринными

- опухолями (клинический случай). Российский онкологический журнал. 2014. Т. 19. № 6. С. 30-32.
58. Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Орел Н.Ф., Одинцова А.С., Маркович А.А., Кузнецова А.А., Горбунова В.А. Ланреотид в лечении больных с диссеминированными высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями: опыт применения при неудовлетворительной переносимости октреотида. Современная онкология. 2016. Т. 18. № 1. С. 80-83.
59. Емельянова Г.С., Маркович А.А., Кузьминов А.Е., Орел Н.Ф., Горбунова В.А. Применение отечественного аналога пролонгированного соматостатина октреотид-депоTM в дозах 20-40 мг у больных НЭО. Опыт отделения химиотерапии РОНЦ. Эффективная фармакотерапия. 2012. № 37-2. С. 32-35.
60. Кондрашин С.А. Лучевая диагностика органического гиперинсулинизма на дооперационном этапе. М.: Издательский дом "Русский врач", 2006. 98 с.
61. Кондрашин С.А., Егоров А.В. Сочетанная ангиографическая диагностика инсулином. Мед. радиол. 1996; 6: 23-25.
62. Мадан А. Ангиография и артериальностимулированный забор крови в топической диагностике органического гиперинсулинизма. Афтореф. дис. канд. мед. наук. М. 1999; 23
63. Манушарова Р.А. Инсулинома // Лечащий врач. – 2004. – № 10. – С. 1-3.
64. Маркович А.А., Емельянова Г.С., Маргарян А.Г. Применение аналогов соматостатина в лечении больных диссеминированными высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями. Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15. № 1. С. 60-61.
65. Маркович А.А., Кузьминов А.Е., Орел Н.Ф., Одинцова А.С., Емельянова Г.С., Горбунова В.А. Опыт применения комбинации эверолимуса с аналогами соматостатина пролонгированного действия при высокодифференцированных (g1-g2) нейроэндокринных опухолях. Современная онкология. 2015. Т. 17. № 3. С. 92-95.
66. Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. http://www.oncology.ru/association/clinicalguidelines/2018/neiroendokrinnye_opukholi_pr2018.pdf
67. Парнова В.А., Черноусов А.Ф., Егоров А.В. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей желудочно-кишечного тракта. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2010. № 2. С. 62-72.
68. Подлужный Д.В., Соловьева О.Н., Делекторская В.В., Патютко Ю.И. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы высокой степени злокачественности (grade 3, воз): тактика и прогноз. Злокачественные опухоли. 2017. № 3-S1. С. 135-137.
69. Подлужный Д.В., Соловьева О.Н., Котельников А.Г., Делекторская В.В., Козлов Н.А., Сяодун Д., Патютко Ю.И. Высокозлокачественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: возможности хирургического метода. Анналы хирургии. 2018. Т. 23. № 2. С. 92-98.
70. Подлужный Д.В., Соловьева О.Н., Котельников А.Г., Делекторская В.В., Козлов Н.А., Дин С., Патютко Ю.И. Нейроэндокринный рак поджелудочной железы: результаты хирургического лечения. Анналы хирургии. 2017. Т. 22. № 3. С. 155-162.
71. Силина Т.Л., Орлов С.Ю., Кондрашин С.А., Егоров А.В., Гуревич Л.Е., Бритвин Т.А., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С. Эндоультрасонография в предоперационной

- диагностике инсулином. Эндокринная хирургия. 2007. Т. 1. № 1. С. 19-23.
72. Силина Т.Л., Орлов С.Ю., Кондрашин С.А., Егоров А.В., Гуревич Л.Е., Бритвин Т.А., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С. Эндоультрасонография в предоперационной диагностике инсулином/ Эндокринная хирургия. 2007. Т. 1. № 1. С. 19-23.
73. Старков Ю.Г., Солодинина Е.Н., Егоров А.В., Шишин К.В., Новожилова А.В., Курушкина Н.А. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 10. С. 37-45.