

**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ города МОСКВЫ**  
**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**  
**ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА имени братьев БАХРУШИНЫХ**  
(ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ» )

107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.7  
www.mosgorzdrav.ru/gkb5, e-mail: gkb5@zdrav.mos.ru

тел. 8-499-268-24-75, факс 8-499-268-24-25

29.03.2017 № 01-07/593  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Министру Правительства Москвы  
Руководителю  
Департамента здравоохранения г. Москвы  
А.М. Хрипуну

Уважаемый Алексей Иванович!

Прошу принять работу «УНИКАЛЬНЫЙ ОПЫТ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ И ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СИНДРОМЕ ФОН ХИППЕЛЯ – ЛИНДАУ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА», выполненную коллективом авторов в составе Егоров В.И., Петров Р.В., Бельцевич Д.Г. и Старостина Н.С. на базе ГБУЗ ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ, на соискание премии г.Москвы в области медицины в 2017 году.

Главный врач



Ш.М. Гайнулин

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
«ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ИМЕНИ БРАТЬЕВ  
БАХРУШИНЫХ»  
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

ОПИСАНИЕ РАБОТЫ

«УНИКАЛЬНЫЙ ОПЫТ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ И ОБШИРНЫХ  
РЕЗЕКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СИНДРОМЕ ФОН  
ХИППЕЛЯ – ЛИНДАУ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО  
ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА»

Москва 2017

## Авторский коллектив

**Егоров Вячеслав Иванович** – руководитель авторского коллектива – заместитель главного врача по онкологии ФГБУ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных» ДЗ г. Москвы, д.м.н, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И.Евдокимова Минздрава РФ, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Института последипломного профессионального образования ФМБА России.

**Петров Роман Валерьевич** – к.м.н, хирург-онколог отделения общей онкологии ФГБУ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных» ДЗ г. Москвы.

**Бельцевич Дмитрий Германович** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр» РАН

**Старостина Наталия Сергеевна** – к.м.н., врач – радиолог ФГБУ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных» ДЗ г. Москвы.



## Состояние проблемы

Болезнь фон Хиппеля-Линдау (VHL-синдром, VHL) - наследственный аутосомно-доминантным синдром с полной пенетрантностью проявляющейся множеством доброкачественных и злокачественных опухолей.

Большинство пациентов – активные трудоспособные молодые люди. Средний возраст манифестации составляет 23г, но окончательно установить диагноз удастся только к 32 г. Это обусловлено тем, что малая доля пациентов участвует в исследованиях и находится под наблюдением специалистов.

Синдром относится к разряду орфанных (редких) заболеваний. От 1 до 9 на 100 000 человек поражены этим синдромом в странах западной Европы и США. Статистики по этому синдрому в России нет. Известно лишь, что на 2011 г. в России состояло на учёте около 13.000 человек с орфанными заболеваниями.

Синдром фон Хиппеля-Линдау требует регламентированного пожизненного наблюдения. Неопределенность момента появления новой опухоли или рака может диктовать необходимость хирургического лечения на любом этапе, в особенности при синхронной манифестации новообразований различной локализации. Персонализированный лечебный подход, основанный на высокотехнологичной диагностике, малоинвазивной хирургии, радиотерапии и применении ингибиторов ангиогенеза предъявляет экстраординарные требования к стационарам в отношении ресурса специалистов и материально- технического оснащения.

## Новизна, оригинальность по сравнению с другими центрами

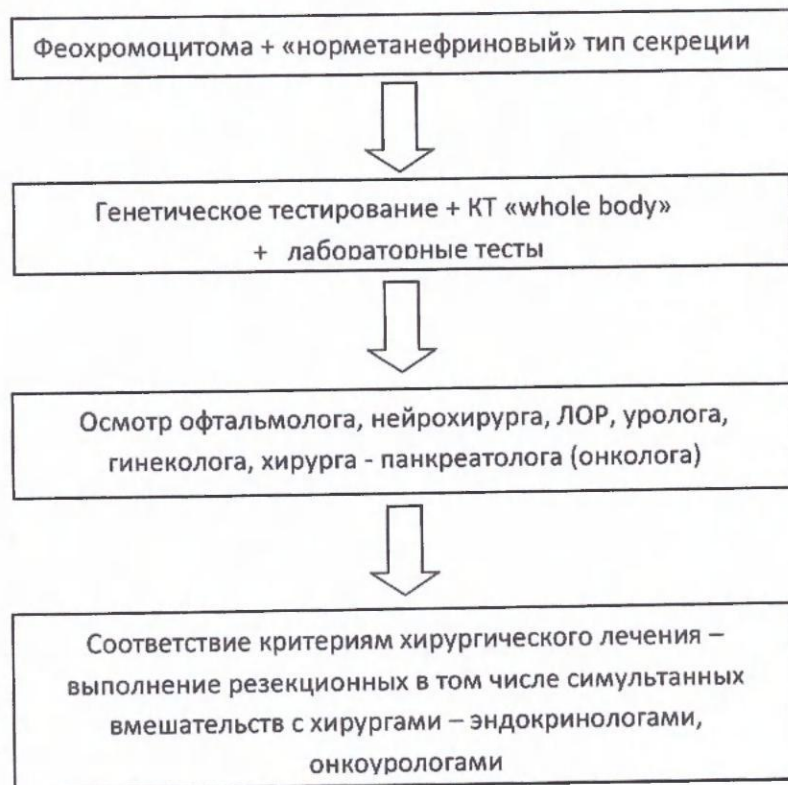
В настоящем исследовании представлен самый большой в России систематизированный опыт хирургического лечения опухолей поджелудочной железы у пациентов с синдромом фон Хиппеля-Линдау в одном лечебном учреждении. На основании данных публикаций в отечественной научной литературе ни один из стационаров не обладает аналогичным опытом хирургического лечения опухолей поджелудочной железы ассоциированных с VHL-синдромом у взрослых.

## Результаты работы: организационный уровень

В тесном сотрудничестве с федеральным лечебным учреждением Эндокринологический Научный Центр создана и отработана система выявления, наблюдения и формирования показаний к хирургическому лечению новообразований поджелудочной железы у пациентов с этим редким генетическим синдромом.

Алгоритм первичного выявления, дообследования и этапного лечения был согласован с ведущим научным сотрудником ЭНЦ д.м.н. Бельцевичем Д.Г. Так как феохромоцитомы является наиболее ярким проявлением синдрома VHL, именно данная группа пациентов при выявлении норметанефринового типа секреции направляется на генетическое тестирование и полноценное дообследование с целью выявления образований других локализаций.

#### Алгоритм 1.



#### Результаты работы: лечебный уровень

В течение 4 лет (2013 – 2017гг) результатом применения Алгоритма диагностики стал уникальный опыт органосберегающих и обширных резекций поджелудочной железы у 4 пациентов с VHL – синдромом, и прогрессивный амбулаторный контроль 12 пациентов с поражением ткани железы в настоящий момент не требующих оперативного вмешательства. Одной пациентка с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, феохромоцитомой левого надпочечника, тремя очагами раками правой почки и раком левой почки в начале апреля 2017 года планируется тотальная дуоденопанкреатэктомия, левосторонняя адреналэктомия, тройная резекция правой почки и резекция левой почки.

Были изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов, проведен ретроспективный анализ и сравнение с группой пациентов со спорадическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Сформулированы принципы паренхимосберегающих вмешательств в соответствии с международными руководствами.



Критериями для удаления VHL-ассоциированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являлись:

Основные

- Размеры  $\geq 3$  см и  $\geq 2$  см в теле и головке ПЖ
- быстрый рост (время удвоения опухоли < 500 дней),
- наличие мутации в 3 экзоне (до сентября 2016 года)

Дополнительные (по КТ, ПЭТ-КТ с ФДГ)

- локорегионарная инвазия
- позитивный нодальный статус (cN+)

*Первая пациентка К, 56 лет*, с которой нам довелось столкнуться имела тотальное замещение поджелудочной железы серозной цистаденомой и нейроэндокринную опухоль малых размеров в головке. Изнуряющий болевой синдром на фоне тотального поражения поджелудочной железы послужил показанием к операции.

Пациентка 1. К, 56: VHL тип 1 (мутация 3 экзон с.551T→C (p.L184P) : pNET (1см) головки на фоне полного замещения серозной цистаденомой: правосторонняя нефрэктомия по поводу ccRCC 2006 Болевой синдром. Субкомпенсированный стеноз ДПК. Сахарный диабет 2 тип



Ей была выполнена тотальная дуоденумпанкреатэктомия. Пациентка погибла через 8 мес от прогрессирования рака почки, а диагноз синдром фон Хиппеля-Линдау в данном исключительном случае был установлен ретроспективно.

Лечение пациента было доложено профессором Егоровым В.И. на Московском хирургическом обществе в 2014 году как вариант обширной резекции при серозной цистаденокарциноме, чрезвычайно редкой опухоли поджелудочной железы. Именно этот вердикт был вынесен группой патоморфологов. Несмотря на это, сомнения сохранялись и патологический материал был направлен на генетическое исследование, которое подтвердило наличие VHL синдрома. Причиной ошибки послужили выявленные патоморфологами метастазы рака почки в замещенную

серозной цистаденомой поджелудочную железу, которые имитировали цистаденокарциному.

Случаи подобно этому были описаны в зарубежной литературе. В 2000 году в Японии в университете Киото метастазы рака почки в поджелудочную железу с множественными кистозными образованиями. В МНИОИ им П.А. Герцена в 2011 г при поражении поджелудочной железы множественными серозными цистаденомами были удалены 4 раковых опухоли из единственной подковообразной почки, а железа осталась нетронутой. Пациентка благополучно прожила 3 года. Совершенно идентичный случай был доложен в 2013 году бригадой хирургов из Бет Израель Медикал Центр в Нью-Йорке, когда тотальная панкреатэктомия была выполнена 27 летней беременной женщине с симптомами (боль, тошнота, рвота), а синдром фон Хиппеля-Линдау был установлен уже постфактум.

*Вторая пациентка. М 51 года с VHL синдромом 2 В типа с множественными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и феохромоцитомой левого надпочечника. Пациентка в молодом возрасте была дважды оперирована по поводу феохромоцитомы, после чего длительная жизнь в течение 20 лет без артериальной гипертензии. Второе проявление синдрома фон Хиппеля-Линдау обнаружено в 2003 году в виде множественных гемангиобластом центральной нервной системы с удовлетворительным неврологическим статусом. В 2015 году были выявлены поражения поджелудочной железы и левого надпочечника. Характерный «норметанефриновый» тип секреции, сочетание клинических проявлений синдрома даже при отсутствии мутации VHL-гена и соответствие критериям для хирургического лечения – все это послужило показанием для выполнения *центросохраняющей резекции поджелудочной железы.**

Выявлены высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли головки и хвоста поджелудочной железы и высокодифференцированные феохромоцитомы левого надпочечника без поражения лимфатических узлов, несмотря на размеры. Послеоперационный период осложнился панкреатической фистулой В, койко-день 29. Время наблюдения 16 месяцев.



M, 51: VHL тип 2b (нет определяемых мутаций):

G1<sub>(ki67<1% <2m/10HPF)</sub> pNFTs головки и хвоста pT<sub>3(5см,2см)</sub>pN<sub>0(0/6)</sub>M<sub>0</sub>:

G1<sub>(ki67 1%)</sub> феохромоцитомы левого надпочечника.



31.08.15 Центросохраняющая резекция поджелудочной железы, левосторонняя адреналэктомия  
Показания - критерии Blansfield 2007  
POPF В, койко-день 29  
Время наблюдения = DFS = 12 мес

**Третий пациент. Г. 44 лет с синдромом фон Хиппеля-Линдау 2 В типа и большой (6 см) нейроэндокринной опухолью головки поджелудочной железы с клинически позитивным нодальным статусом.** 30 летний промежуток разделит первичное проявление опухоли и постановку диагноза, что стало возможным только в связи с манифестацией синдрома у дочери. После чего пациент был дообследован, выявлена мутация в 3 экзоне. В 2008 -2010 годах этапно удалены надпочечники по поводу феохромоцитом, в том числе вненадпочечниковой локализации, и ангиоретикулема спинного мозга. В результате контрольного обследования в 2015 г выявлена опухоль головки поджелудочной железы, по поводу чего в соответствии критериям Блансфилд 2007 выполнена стандартная панкреатодуоденальная резекция. Послеоперационный койко-день 22. Время наблюдения 18 мес, без рецидива.

Г. 44: VHL тип 2b (3 экзон мутация 695 G → A (p.R161Q):

G2<sub>(ki67 3%, 2m/10HPF)</sub> pNEC pT<sub>3</sub>pN<sub>1(3/13)</sub>M<sub>0</sub>. L1P1. R0 IIB



11.06.15 ПДР, Время наблюдения = DFS 14 мес

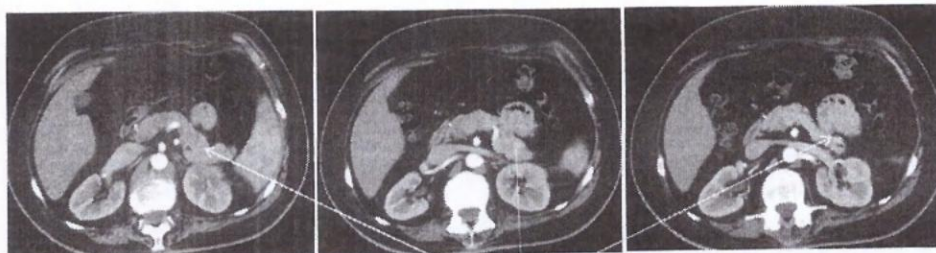
**Четвертый пациент. О. 29 лет с синдромом фон Хиппеля-Линдау 2в типа и небольшой панкреатической нейроэндокринной опухолью в хвосте поджелудочной железы.**



В анамнезе во время правосторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы в молодом возрасте произошел тромбоз артерии Адамкевича, что вызвало нижний парапарез. В 2015 году была резецирована левая почка и выполнена левосторонняя адреналэктомия по поводу почечноклеточного рака и феохромоцитомы. Диагноз подтвержден генетически – мутация в 3 экзоне. Тогда же выявлена нейроэндокринная опухоль в хвосте поджелудочной железы.

Показания к операции и риски вмешательства при опухолях с промежуточным риском обсуждены с пациентом. Критерии Блансфилд которые действовали до сентября 2016 года, когда мутации в 3 экзоне соответствовали промежуточному риску прогрессирования на момент принятия решения утратили силу. Детальная беседа с пациентом о рисках наблюдения и операции привела к обоюдному консенсусному решению и пациент был оперирован в объеме дистальной резекции поджелудочной железы. В настоящий момент пациент 12 мес без рецидива, вернулся к обычной жизни.

Пациент 4. О. 29: VHL тип 2b ( 3 экзон мутация с.499C>T (p.R167W):  
G1<sub>(499C>T, 0/10NRF)</sub> pNET хвоста pT<sub>1(15мм)</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. IA



Показания к операции при опухолях с промежуточным риском обсуждены с пациентом ИОУЗИ опухоль на границе тела хвоста поджелудочной железы, размером 1,3 см по дорзальной поверхности в непосредственной близости от протока Других НЕО не выявлено.

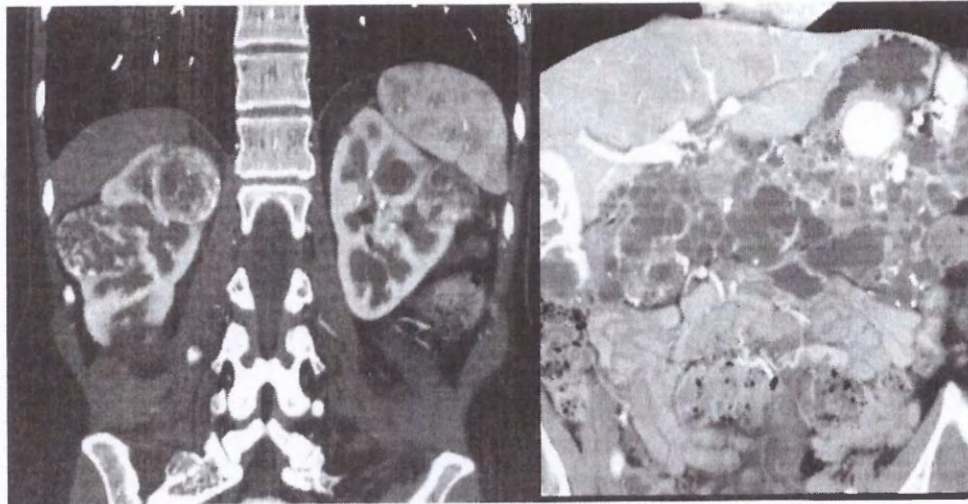
10.03.16 Дистальная резекция

Койко-день 7 Время наблюдения = DFS 7 мес



Все пациенты в плане дооперационной подготовки были последовательно консультированы нейрохирургами, эндокринологами, урологами, гинекологами, ЛОР, офтальмологами, специалистами по генетическому тестированию. Перед операцией все пациенты были рассмотрены на мультидисциплинарном консилиуме для выработки оптимальной тактики.

В настоящее время коллектив отделения общей онкологии занимается подготовкой к оперативному лечению пациента В., 33 лет с синдромом фон Хиппеля-Линдау, перенесшего а в анамнезе краниотомию, удаление гемангиобластомы головного мозга. В данный момент диагностировано тотальное поражение паренхимы поджелудочной железы серозными цистаденомами, на фоне которых имеются две нейроэндокринных опухоли более 3 см в головке и хвосте, три рака правой почки, один - левой, феохромоцитома левого надпочечника, гемангиобластома сетчатки правого глаза.



Непосредственные и отдаленные результаты представлены в Табл.1. Сравнение с группой спорадических нейроэндокринных опухолей (n=34) в настоящее время не позволяет сравнить медианы выживаемости в связи с малым количеством наблюдений и длительной продолжительностью жизни обоих когорт пациентов. Следует отметить более молодой возраст манифестации нейроэндокринных опухолей ассоциированных с VHL синдромом

Таблица 1 Демографические характеристики, непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов НЕО ПЖ, ассоциированных с VHL синдромом

	Обширные резекции	Органосохраняющие резекции
N		4
Пол м/ж		2/2
Средний возраст, лет		45
Послеоперационный койко-день		22
Осложнения (POPF B)		2
Мутации в 3 экзоне	1	2
Медиана наблюдения, мес		14
Смерть в отдаленном периоде	1*	

\*от метастазов рака почки

Отслеживание эволюции взглядов на хирургическое лечение опухолей поджелудочной железы, ассоциированных с синдромом фон Хиппеля-Линдау, мультидисциплинарный подход, своевременная помощь руководства клиники и командный слаженный метод работы позволили обеспечить оптимальное оказание высокотехнологичной помощи пациентам, вернуть их к повседневной жизни, сохранив ее качество.

Результаты работы: методический, образовательный и научный уровень



В качестве образовательного и методического пособия издана Книга для пациентов Заболевания поджелудочной железы. / Егоров В.И., Кучерявый Ю.А. – М.: Тримедиа Контент, 2014. – 46 с.: ил.

Результаты работы и пациенты были представлены на хирургическом обществе Москвы и Московской области 22.11.2016г.,

хирургических конгрессах IASGO в Москве и Лионе (Франция), 2016,

на Всемирном конгрессе гепато-панкреатобилиарной ассоциации в Сан-Паулу (Бразилия), 2016,

на съезде Европейского панкреатического клуба в Ливерпуле (Великобритания), 2016,

на съезде Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ в Минске, 2016.

В настоящее время готова публикация в журнал «Хирургия» об опыте лечения и обзор литературы.

Методические пособия (книга для пациентов) распространяются фондом «Содействие», НКО «Фонд по профилактике и борьбе с раком». Реализовано 2 видеоинтервью «Первому каналу» в том числе по теме работы. Проведены лекции с сотрудниками хирургических кафедр МГМСУ и стационара по выявлению пациентов с редкими заболеваниями. Тема обсуждена в ходе мастер-класса «Хирургическая панкреатология» в марте 2017 г в НИИ им Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург).

Руководитель авторского коллектива,

заместитель главного врача по онкологии ФГБУ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных» ДЗ г. Москвы, д.м.н, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И.Евдокимова Минздрава РФ, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Института последипломного профессионального образования ФМБА России

  
Егоров Вячеслав Иванович

Главный врач ФГБУ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных» ДЗ г. Москвы, д.м.н., профессор, заслуженный врач республики Татарстан

  
Гайнулин Шамиль Мухтарович

