АНАЛИЗ ИСХОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Ромащенко П.Н.¹, Майстренко Н.А.¹, Лысанюк М.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, ул. Академика Лебедева 6Ж, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме.

Цель исследования: оценить возможности хирургического метода в лечении больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 283 больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ) и поджелудочной железы (НЭО ПЖ). Женщин было 60,8 %, средний возраст – 55,8 лет. Обследование больных проводилось с применением лабораторных (хромогранин-А, серотонин, 5-ГИУК, инсулин, гастрин), инструментальных (УЗИ, СКТ, МРТ, ФГС, ФКС, ПЭТ-КС с ⁶⁸Ga-DOTATOC) и морфологических (световая микроскопия, иммуногистохимия) методов диагностики.

Результаты. Хирургическое лечение проведено в 233 (82,3 %) наблюдениях. Пациентам с локализованными НЭО ЖКТ эндоскопическое удаление опухоли выполнено в 56,7 % случаев. Послеоперационные осложнения при локализованных и местно-распространенных НЭО ЖКТ развились в 8,1 % и 9,5 % случаев. Больным локализованными НЭО ПЖ энуклеация опухоли выполнена в 54,7 % наблюдений, срединная резекция – в 3,1 %, резекция головки – в 4,7 %, дистальная резекция – в 26,6 %, панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – в 10,9 % соответственно. В случаях местно-распространенных НЭО ПЖ хирургическое лечение проведено в объеме дистальной резекции у 58,3 % больных, ПДР – у 16,7 %, резекции головки – у 25 %. Достоверных различий частоты послеоперационных осложнений у больных локализованными (37,9 %) и местно-распространенными НЭО ПЖ (41,7 %) не установлено ($p > 0,05$). При генерализованных НЭО циторедукция выполнена у 13,7 % больных, удаление первичной опухоли – у 32,6 %. Медиана выживаемости пациентов после циторедукции, удаления первичной опухоли, лекарственной терапии в изолированном варианте составила 43,4 мес., 38,9 мес. и 24 мес. ($p < 0,05$). Общая 5-летняя выживаемость больных локализованными НЭО составила 81,9%, местно-распространенными – 57,1%, генерализованными – 27,6%.

Заключение. Хирургический метод является основным в лечении больных локализованными и местнораспространенными НЭО. В случаях генерализованных НЭО

необходима мультидисциплинарная оценка возможности хирургического лечения пациентов.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, хирургическая тактика, хирургическое лечение, циторедукция.

ANALYSIS OF OUTCOMES SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

Romashchenko P. N.¹, Maistrenko N.A.¹, Lysyuk V. M.¹

¹"Military medical Academy named S.M. Kirov", 194044, Academician Lebedev St. 6, Saint-Petersburg, Russia.

The aim of the study: evaluate the possibility of surgical method in the treatment of patients with neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas.

Materials and methods. The results of treatment of 283 patients with neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (GI NET) and pancreas (PNET) were studied. Women were 60.8 %, the average age – 55.8 years. Examination of patients was carried out using laboratory (chromogranin-A, serotonin, 5-GIUK, insulin, gastrin), instrumental (ultrasound, CT, MRI, EGD, FCS, PET ⁶⁸Ga-DOTATOC) and morphological (histology, immunohistochemistry) diagnostic methods.

Results. Surgical treatment was performed in 233 (82.3 %) cases. Endoscopic tumor removal was performed in 56.7% of patients with localized GI NET. Postoperative complications in localized and locally advanced GI NET developed in 8.1 % and 9.5% of cases. Patients localized PNET enucleation was performed in 54.7 % of cases, median resection – 3.1 %, head resection – 4.7%, distal resection – 26.6%, pancreatoduodenal resection (PD) – 10.9 %. In cases of locally advanced PNET surgical treatment was performed distal resection in 58.3 % of patients, PD – 16.7 %, head resection – 25 %. There were no significant differences in the frequency of postoperative complications in patients with localized (37.9 %) and locally advanced (41.7 %) PNET ($p > 0.05$). In generalized NET cytoreduction was performed in 13.7 % of patients, removal of the primary tumor – 32.6 %. Median survival of patients after cytoreduction, primary tumor removal, drug therapy in an isolated version was 43.4 months., 38.9 months. and 24 months. ($p < 0.05$). The 5-year survival rate of patients with localized NET was 81.9%, locally advanced – 57.1%, generalized – 27.6%.

Conclusion. The surgical method is the main in the treatment of patients with localized and locally advanced NET. In cases of generalized NET, multidisciplinary assessment of the possibility of surgical treatment of patients is necessary in all cases.

Key words: neuroendocrine tumor, gastrointestinal tract, pancreas, surgical tactics, surgical treatment, cytoreduction.

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) считаются относительно редкими и составляют 2% в структуре злокачественных новообразований человека [1]. Вместе с тем, совершенствование методов лабораторно-инструментальной и морфологической диагностики привело к увеличению частоты их выявления за последние четыре десятилетия в 6,4 раза [2]. НЭО могут развиваться в различных органах, однако в 70% случаев локализуются в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе [3]. Заболевание у 50-70 % больных выявляется на стадии генерализации онкологического процесса [4]. В отличие от других злокачественных новообразований, НЭО характеризуются более благоприятным течением заболевания, даже при генерализации опухолевого процесса, что оправдывает активную тактику лечения таких пациентов [5]. Несмотря на расширение возможностей хирургического и лекарственного лечения, выбор лечебной тактики у больных НЭО, особенно генерализованными формами заболевания, по-прежнему представляет значительные трудности [6]. В связи с этим, выбор обоснованной тактики лечения больных НЭО является актуальной проблемой практического здравоохранения.

Цель исследования: оценить возможности хирургического метода в лечении больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования и лечения 283 пациентов НЭО гастроэнтеропанкреатической локализации. Женщин было 172 (60,8 %), средний возраст составил 55,8 лет. НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) диагностированы у 165 (58,3%) пациентов: желудка – у 66 (23,3 %), двенадцатиперстной кишки – у 11 (3,9 %), тонкой кишки – у 56 (19,8 %), червеобразного отростка – у 11 (3,9 %), толстой и прямой кишки – у 21 (7,4 %) соответственно. НЭО ПЖ выявлены у 108 (38,2%) больных: инсулинома – у 45, гастринома – у 9, опухоли с карциноидным синдромом – у 3, ВИП-ома – у 2, глюкагонома – у 1), нефункционирующие – у 48 соответственно. Локализованный опухолевый процесс установлен в 52,3 % наблюдений, местнораспространенный – в 14,1 %, генерализованный – в 33,6 %. Локализация первичной НЭО осталась невыявленной у 10 (3,8 %) пациентов. В ходе морфологической оценки НЭО G-1 диагностированы у 142 (50,2 %) больных, НЭО G-2 – 108 (38,2 %), нейроэндокринная карцинома (НЭК) G-3 – у 33 (11,6 %) соответственно.

Диагностика НЭО включала изучение клинических проявлений заболевания, лабораторную оценку уровня нейроэндокринных опухолевых маркёров (хромогранин-А, инсулин, проинсулин, С-пептид, гастрин, серотонин, 5-ГИУК), определение локализации первичной опухоли и оценку распространенности онкологического процесса (УЗИ, СКТ, МРТ, ФГС, ФКС, ПЭТ-КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATOC}$), морфологическое (гистологическое,

иммуногистохимическое) изучение опухоли [7]. Хирургическая тактика лечения определялась распространенностью онкологического процесса, соматическим состоянием пациента [5, 8]. Отдаленные результаты лечения в сроки до 10 лет изучены у 87,3 % больных.

Результаты и обсуждение. Хирургическое лечение проведено у 233 (82,3 %) из 283 обследованных больных. Проведенный анализ собственного опыта хирургического лечения больных НЭО ЖКТ и ПЖ, а также результатов других исследователей позволил установить, что основными критериями выбора объема оперативного вмешательства являются: 1) локализация опухоли; 2) размер новообразования; 3) глубина инвазии опухоли в стенку органа (для НЭО ЖКТ); 4) связь новообразования с главным панкреатическим протоком и магистральными сосудами (для НЭО ПЖ), 5) признаки распространения опухоли за пределы органа; 6) степень злокачественности опухоли [5]. Оценка указанных критериев у больных локализованными НЭО ЖКТ (n=82) позволила выполнить эндоскопическое удаление образования в 56,7% случаев, резекцию органов ЖКТ различного объема – в 43,3 %. При местно-распространенных формах НЭО ЖКТ (n=26) хирургическое лечение проведено у всех пациентов в объеме резекции органа с опухолью в сочетании с лимфодиссекцией соответствующего объема. Послеоперационные осложнения при локализованных НЭО ЖКТ развились у 8,1 % больных, при местно-распространенных опухолях – у 9,5 % ($p > 0,05$). Летальных исходов в указанных группах пациентов не установлено. Полученные результаты свидетельствуют о возможности эндоскопического удаления НЭО более чем у половины больных локализованными формами НЭО ЖКТ, что согласуется с результатами других авторов и подтверждает значимость современных эндоскопических методик в лечении данной категории больных [9]. Нами не выявлено достоверного увеличения частоты послеоперационных осложнений у больных местно-распространенными НЭО ЖКТ, что свидетельствует об обоснованности активной хирургической тактики в лечении таких пациентов.

Изучение представленных критериев выбора варианта оперативного лечения у больных локализованным НЭО ПЖ (n=66) позволило установить показания к органосохраняющим вмешательствам у 62,5 % пациентов: энуклеации опухоли – у 54,7 %, срединной резекции – у 3,1 %, резекции головки – у 4,7 % соответственно. Стандартные резекции ПЖ в данной группе пациентов выполнены у 37,5 % больных и включали дистальную резекцию – у 26,6 %, панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) – у 10,9 %. Значительная доля органосохраняющих вмешательств у больных локализованными НЭО ПЖ была обусловлена наличием инсулином у 42 из 66 пациентов, энуклеация у которых являлась операцией выбора. Вместе с тем, результаты исследований ряда авторов свидетельствуют,

что у больных нефункционирующими НЭО ПЖ диаметром до 4,0 см с низким потенциалом злокачественности ($G-1, G-2 < 10 \%$) отдаленные результаты органосохраняющих вмешательств в отношении онкологической радикальности сопоставимы со стандартными резекциями [10]. Органосохраняющие вмешательства характеризуются достоверно лучшими функциональными результатами вследствие достоверно меньшей частоты развития экзо- и эндокринной недостаточности по сравнению с резекциями ПЖ стандартного объема [5]. При местно-распространенном опухолевом процессе у больных НЭО ПЖ ($n=14$) хирургическое лечение проведено 12 пациентам в объеме дистальной резекции ПЖ – у 7 (58,3 %), ПДР – у 2 (16,7 %), резекции головки – у 3 (25 %). Оперативное лечение не проводилось у 2 лиц данной группы в связи с наличием по данным лучевых методов диагностики нерезектабельной опухоли. Следовательно, в группе обследованных больных НЭО ПЖ с местно-распространенным опухолевым процессом доля потенциально резектабельных опухолей составила 85,7 %, что достоверно превышает показатель резектабельности других морфологических форм местно-распространенных злокачественных опухолей ПЖ. Послеоперационные осложнения в исследованных группах больных НЭО ПЖ статистически не различались, составив при локализованных опухолях 37,9 %, местно-распространенных – 41,7 % ($p > 0,05$). Послеоперационная летальность у больных локализованными НЭО ПЖ составила 3,4 %, у пациентов местно-распространенными опухолями летальных исходов не было.

Наибольшие трудности в выборе тактики лечения представляли 95 пациентов генерализованными НЭО. Циторедукция, включающая удаление первичной опухоли с резекцией метастатически пораженной печени (гемигепатэктомия – у 3, сегментарная резекция – у 5, атипичная резекции – у 5), выполнена у 13 (13,7 %) пациентов. Удаление только первичной опухоли произведено у 31 (32,6 %) больного. Хирургическое лечение сочеталось с системной лекарственной терапией у 42 больных, применением ХЭПА/РЧА и лекарственным лечением – у 22. Частота осложнений после циторедуктивных вмешательств по сравнению с удалением первичной опухоли достоверно не различалась, составив 15,4 % и 16 % соответственно ($p < 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов и свидетельствуют об обоснованности циторедуктивного хирургического лечения больных генерализованными НЭО, которое не сопровождается увеличением частоты послеоперационных осложнений в сравнении с изолированным удалением первичной опухоли [6]. Вместе с тем, после циторедукции у таких пациентов достоверно улучшается контроль опухолевого роста и эндокринных синдромов [5]. Установлено, что медиана выживаемости больных после циторедукции по сравнению с удалением первичной опухоли достоверно не различалась и составила 43,4

мес. и 38,9 мес. соответственно ($p > 0,05$). Вместе с тем, любой вариант хирургического лечения по сравнению с лекарственной терапией в изолированном варианте (медиана выживаемости – 24 мес.) достоверно увеличивал выживаемость больных ($p < 0,05$). Выявлено, что у пациентов генерализованными НЭО проведение хирургического лечения по сравнению с лекарственной терапией обеспечило увеличение медианы выживаемости больных НЭО G1-G2 в 2 раза (с 29,9 мес. до 60 мес.) и НЭЖ G3 в 2,9 раза (с 10,1 мес. до 28,5 мес.) соответственно. В существующих клинических рекомендациях пациентам генерализованными НЭЖ показано проведение только химиотерапевтического лечения [11]. Вместе с тем, результаты исследования свидетельствуют, что у больных генерализованными НЭЖ с резектабельным опухолевым поражением хирургическое лечение с последующей системной химиотерапией позволяет достоверно увеличить выживаемость пациентов.

Установлено, что общая выживаемость больных НЭО в течение 5 лет при локализованных формах НЭО составила 81,9%, местно-распространенных – 57,1%, генерализованных – 27,6% соответственно. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости отмечены у больных НЭО желудка и тонкой кишки, которые составили 81,8 % и 70 % соответственно. Выживаемость в течение 5 лет у больных НЭО ПЖ составила 73,2 %, толстой и прямой кишки – 50 %.

Выводы. Нейроэндокринные опухоли ЖКТ и ПЖ остаются проблемным разделом клинической онкологии и эндокринологии, что обусловлено трудностями выбора оптимальной тактики лечения, особенно больны генерализованными формами заболевания. Хирургический метод является основным в лечении пациентов локализованными и местно-распространенными НЭО. У больных локализованными формами НЭО ЖКТ в половине случаев обоснованным является органосохраняющее оперативное лечение в объеме эндоскопического удаления опухоли. В случаях генерализованных НЭО у всех пациентов необходима мультидисциплинарная оценка возможности хирургического лечения, которое достоверно увеличивает выживаемость по сравнению с изолированной лекарственной терапией.

Список литературы:

1. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., de Herder W.W., Valk G.D. Incidence of gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*. 2014; 21(3): 153-163. Doi: 10.1530/ERC-13-0125

2. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shih T., Yao J.C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10): 1335-1342. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
3. Lawrence B., Gustafsson B.I., Chan A., Svejda B., Kidd M., Modlin I.M. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2011; 40: 1-18. Doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.005
4. Vinik A.I., Silva M.P., Woltering E.A., Go V.L., Warner R., Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009; 38(8): 876-889. Doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77
5. Partelli S., Maurizi A., Tamburrino D., Baldoni A., Polenta V., Crippa S., Falconi M. GEP-NETS update: a review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171(4): 153-162. Doi: 10.1530/EJE-14-0173
6. Pusceddu S., De Braud F., Festinese F., Bregant C., Lorenzoni A., Maccauro M., Milione M., Concas L., Formisano B., Leuzzi L., Mazzaferro V., Buzzoni R. Evolution in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, focus on systemic therapeutic options: a systematic review. *Future Oncol.* 2015; 11(13): 1947-59. Doi: 10.2217/fon.15.86
7. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндо-кринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Анн. Хирург. Гепатол.* 2016; 2(1): 13-20
8. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Орлова Р.В. Выбор тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21(1): 84-97
9. Attili F., Capurso G., Vanella G., Fuccio L., Delle Fave G., Costamagna G., Larghi A. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Dig. Liver Dis.* 2014; 46(1): 9-17. doi: 10.1016/j.dld.2013.04.007
10. Jilesen A.P., van Eijck C.H., Busch O.R., van Gulik T.M., Gouma D.J., van Dijkum E.J. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J. Surg.* 2016; 40(3): 715-728. doi: 10.1007/s00268-015-3341-9
11. Garcia-Carbonero R., Sorbye H., Baudin E., Raymond E., Wiedenmann B., Niederle B., Sedlackova E., Toumpanakis C., Anlauf M., Cwikla J.B., Caplin M., O'Toole D., Perren A. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 186–94. doi: 10.1159/000443172

Информация об авторах:

Ромашченко Павел Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Тел.: +7-911-210-89-90. E-mail: romashchenko@rambler.ru. SPIN-код: 3850-1792.

Майстренко Николай Анатольевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Тел.: +7-921-960-41-71. E-mail: nik.m.47@mail.ru. SPIN-код: 2571-9603.

Лысанюк Максим Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Тел.: +7-911-121-52-45. E-mail: lysanjuk-maksim@rambler.ru. SPIN-код: 5975-7654.