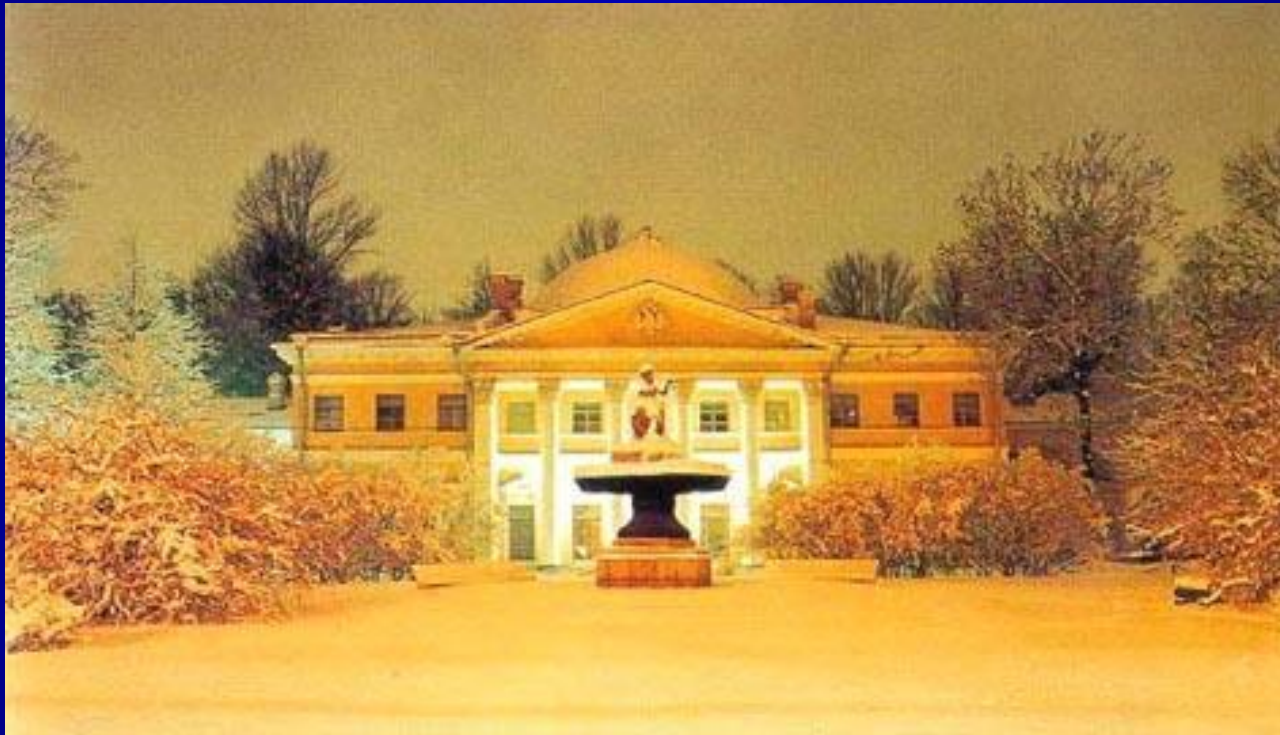


# НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Термин «нейроэндокринные опухоли» поджелудочной железы базируется на неоднородном структурном и функциональном подобии клеток нервной и эндокринной систем, имеющих общую программу фенотипа и экспрессирующих общие главные нейроэндокринные маркеры, и различающиеся своими типоспецифическими клеточными гормональными продуктами

## Причина в различном гистогенезе:

- клеточные элементы диффузной эндокринной системы pancreas
- недифференцированные клетки протокового эпителия
- эктопированные ткани pancreas в печени, воротах селезенки, стенке двенадцатиперстной кишки

(Гуревич Л.Е., 2004; Schwartz A., Pertsemlidis D., Gagner M., 2005)

# Актуальность проблемы

- редкость нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы
- недостаточный уровень знаний различных аспектов нейроэндокринных опухолей у врачей-клиницистов общехирургических и общетерапевтических стационаров
- трудности до-, интра-, и послеоперационной морфологической верификации опухолевых и неопухолевых поражений поджелудочной железы

- сохраняющиеся ошибки, осложнения в диагностике и хирургическом лечении больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при отсутствии единых протоколов
- недостаточная эффективность научно-исследовательских разработок различных аспектов данной патологии

(Майстренко Н.А., Калинин А.П., Ветшев П.С., 2004; Clark O.N., Dun O.V., 1997; Schwartz A., Pertsemlidis D., Gagner M., 2005)

# Вехи истории

- Б.П.Ручинский, Ф.Я.Чистович Случай комбинации пептической язвы двенадцатиперстной кишки с первичным раком головки pancreas // Журнал “Больничная газета Боткина” (1901)
- S.Oberndorfer Karcinoid Tumoren des Dunndarm // Frankfurt. Ztschr. Pathol. (1907)
- A.O.Whipple, V.K.Frantz Adenomas of the islet cells with hyperinsulinism: A review. // Ann.Surg. (1935)



- R.Zollinger, E.Ellison Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas // An. Surg. (1955)
- I.Verner, A.Morrison Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea // Arch. Intern. Med. (1958)
- S.Mallinson et al. A glucagonoma syndrome// Lancet. (1974)

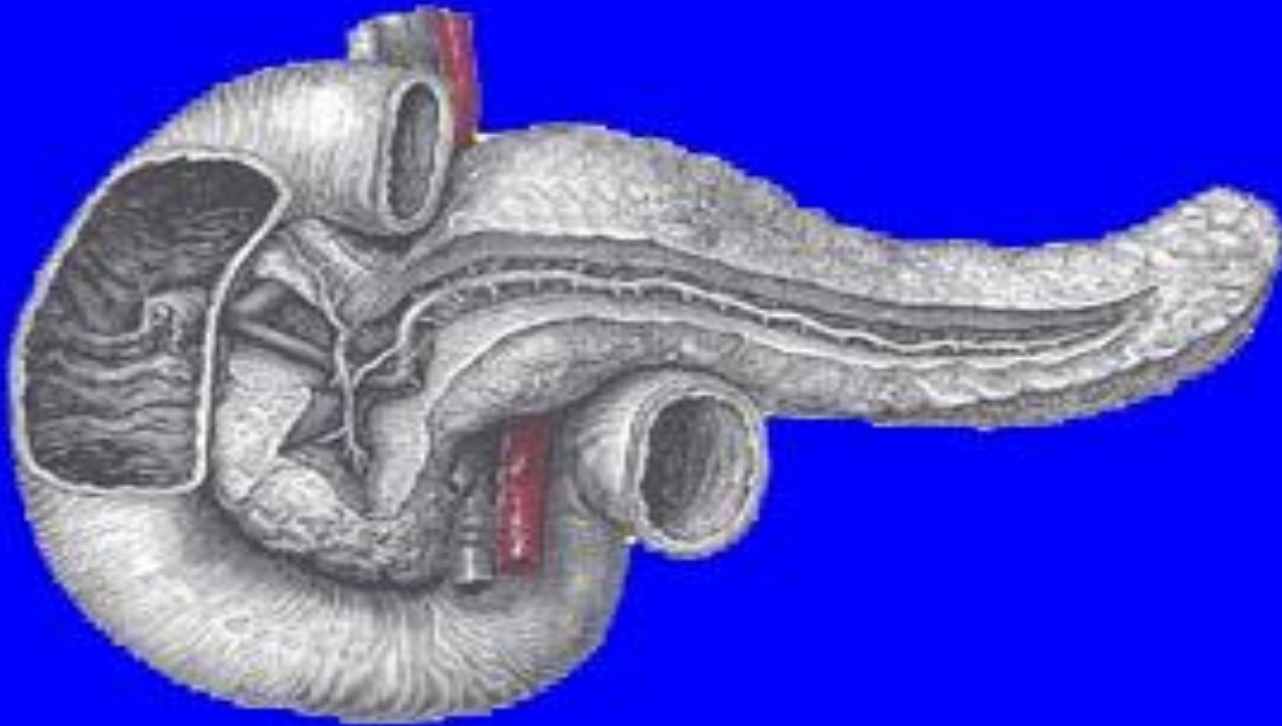
# Частота обнаружения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (на 1 млн. чел. в год)

• Инсулинома	2-4
• Гастроиннома	2-4
• Карциноид	0,4
• Випома	0,1
• Глюкагонома	0,05

(Калинин А.П. и соавт., 1993; Дедов И.И., 2000; Clark O.N., 2000)



# Анатомия и функциональная морфология



улин  
грин  
РОТОНИН

$\alpha$ -клетки - глюкагон

P-клетки - ВИП

$\delta$ -клетки - соматостатин

(Старкова Н.Т., 2002, Clark O.N., 2000)

# Клинико-морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Доброкачественные: высокодифференцированная аденома; инсулинома; нефункционирующая аденома

Пограничные (с неопределенным потенциалом злокачественности): высокодифференцированные опухоли без инвазии сосудов; инсулинома; гастринома, випома, глюкагонома, соматостатинома, прочие; нефункционирующие опухоли

Опухоли низкой степени злокачественности:  
высоко- и умеренно дифференцированная  
карцинома; инсулинома; гастринома, VIPома,  
глюкагонома, соматостатинома, прочие  
нефункционалирующие карциномы

Опухоли высокой степени злокачественности:  
низкодифференцированная карцинома (мелко-  
клеточная карцинома); функционирующие  
или нефункционирующие

(Solcia E. et al., 1997; Schindl M. et al., 2000)

# Особенности нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы

- единый источник происхождения
- равномерное распределение новообразований по поджелудочной железе с редкой локализацией вне ее
- сходство гистологического строения
- секреция нескольких гормонов
- отсутствие связи между размерами опухоли и выраженностью клинических проявлений
- тенденция к озлокачествлению, хотя большая часть опухолей доброкачественная

- трудности топической локализации в силу отсутствия различий в плотности опухоли и ткани поджелудочной железы, нарушенных анатомических взаимоотношений из-за ранее перенесенных операций и небольших размеров опухолей
- сложности верификации опухоли даже при очевидном сосудистом прорастании и заметном клеточном полиморфизме
- нейроэндокринные опухоли более зависят от мутаций, которые могут возникнуть в отсутствии клеточной пролиферации и без значительной геномной нестабильности

(Гуревич Л.Е., 1997; Майстренко Н.А. и соавт., 2004; Schwartz A., Pertsemlidis D., Gagner M., 2005)

# Опухолеподобные изменения эндокринной ткани поджелудочной железы

Гиперплазия островков Лангерганса – это увеличение абсолютной массы островковой ткани в результате увеличения размеров и/или числа островков

Незидиобластоз - это гиперфункциональное расстройство, затрагивающее инсулинпродуцирующие  $\beta$ -клетки, характеризующееся гипертрофией  $\beta$ -клеток, расположенных в островках, а также диффузно рассеянных в паренхиме поджелудочной железы и островково-протоковых комплексах

(Гуревич Л.Е., 2004, Schwartz A., Pertsemlidis D., Gagner M., 2005)



# Незидиобластоз



(Кузин Н.М., Егоров А.В., 2001; Clark O.N., 2000)



# Клиническая классификация (МКБ 10-го пересмотра)

## Класс II. Новообразования (С 00 – D 90)

### С 00-97 Злокачественные новообразования

С 25 Злокачественное новообразование  
поджелудочной железы

С25.4 Островковых клеток поджелудочной  
железы

### D 10-36 Доброкачественные новообразования

D13 Доброкачественное новообразование  
других органов пищеварения

D13.7 Островковых клеток поджелудочной  
железы

# Клинико-морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

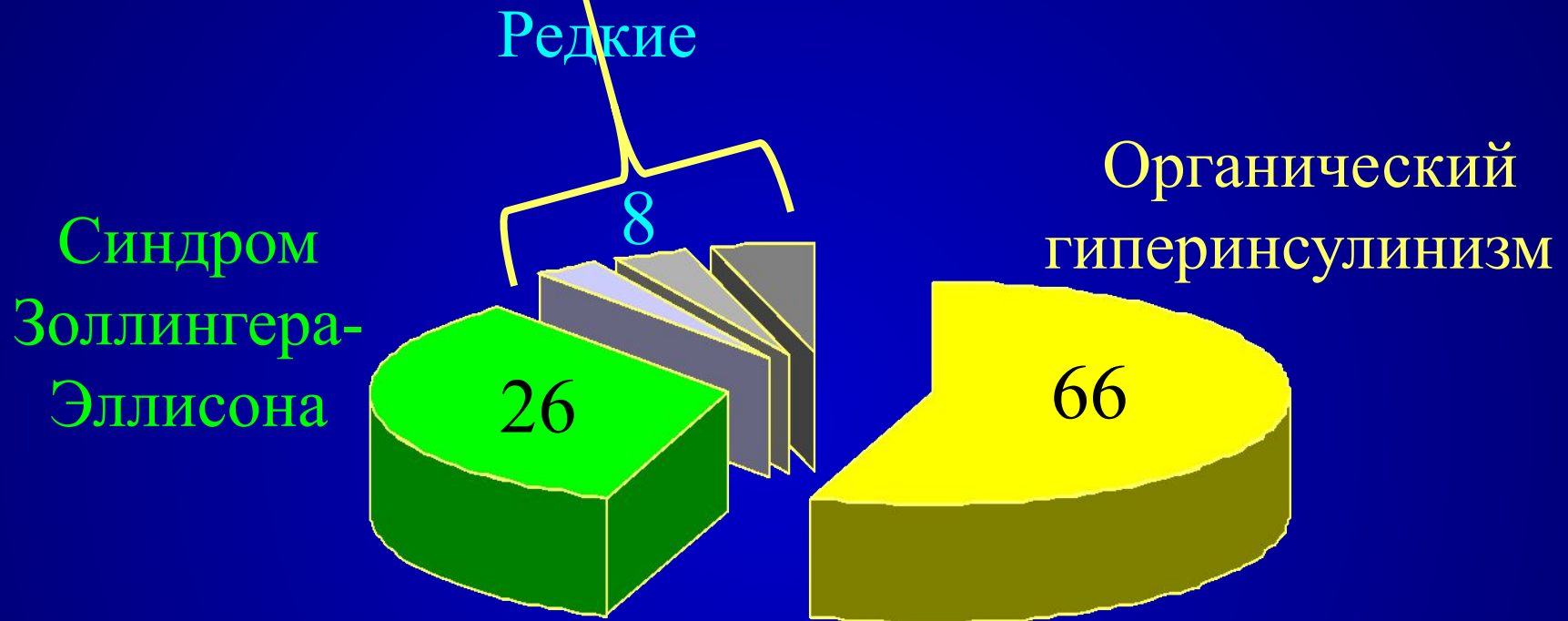
Доброкачественные: высокодифференцированная аденома; инсулинома; нефункционирующая аденома

Пограничные (с неопределенным потенциалом злокачественности): высокодифференцированные опухоли без инвазии сосудов; инсулинома; гастринома, випома, глюкагонома, соматостатинома, прочие; нефункционирующие опухоли

Опухоли низкой степени злокачественности:  
высоко- и умеренно дифференцированная  
карцинома; инсулинома; гастринома, VIPома,  
глюкагонома, соматостатинома, прочие  
нефункциональные карциномы

Опухоли высокой степени злокачественности:  
низкодифференцированная карцинома (мелко-  
клеточная карцинома); функционирующие  
или не функционирующие

# Структура больных (n=167)



Редкие: карциноид, глюкагонома, нефункционирующая опухоль, вилома

# Клинические проявления

Инсулинома  
(органический  
гиперинсулинизм)



Потери сознания,  
судороги,  
мнестические нарушения

Гастронома  
(синдром Золлингера-  
Эллисона)



Болевой синдром,  
гастродуоденальная  
язва, диарея, кровотечение

Випома  
(синдром Вернера-  
Моррисона)



Профузная  
безболезненная  
диарея

# Клинические проявления

Глюкагонома  
(синдром Маллинсона)



Дерматит, диабет,  
анемия, похудание

Карциноид  
(карциноидный  
синдром)



“Приливы” крови к верхней  
части туловища, диарея,  
приступы удушья

МЭН-1  
(синдром Вермера)



Клинические проявления  
заболевания зависят от  
поражения эндокринного  
органа

## Сроки наблюдения за больными (%)

	ОГИ	СЗЭ
До 1 года	42	5
До 2 лет	17	3
До 3 лет	13	11
До 4 лет	5	8
До 5 лет	13	5
Свыше 5 лет	10	68



## Диагноз заболевания у больных ОГИ до поступления в клинику (%)

Церебральный арахноидит	15,8
Энцефалопатия	15,8
Эпилепсия	12,3
Преходящие нарушения мозгового кровообращения	10,5
Опухоль головного мозга	5,3
Психопатия	5,3

# Частота дооперационных осложнений (%)

	ОГИ	СЗЭ
Ожирение	8,7	-
Заболевания сердечно-сосудистой системы	10,5	-
Энцефалопатия	21,1	-
Кровотечение	-	73*
Перфорация	-	32*
Стеноз	-	11*
Внутренний свищ	-	5*
Пенетрация	-	27*
Без осложнений	-	11

\* - сочетание осложнений

# Количество ранее перенесенных хирургических вмешательств при СЗЭ (%)

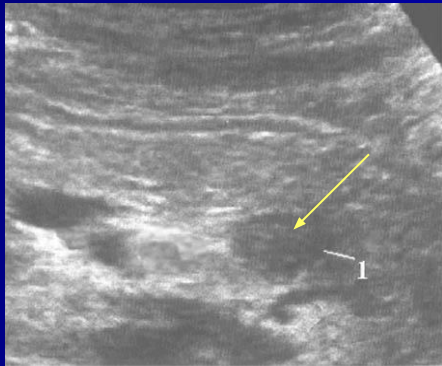
Операции	Число больных
0	8
1	8
2	46
3	16
4	14
5	5
6	3

# Лабораторные исследования и их результаты при нейроэндокринных опухолях

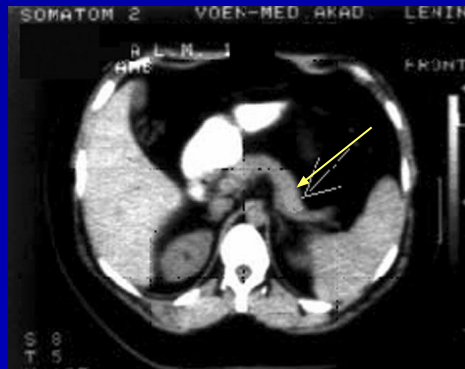
Инсулин	>25 мкЕД/мл
Гастрин	> 500 пг/мл
Вазоинтестинальный пептид	>65 пмоль/л
Глюкагон	> 300 пг/ мл
Соматостатин	> 10000 пмоль/л

(Кузин Н.М., Егоров А.В., 2001;  
Майстренко Н.А, Калинин А.П., Ветшев П.С., 2004)

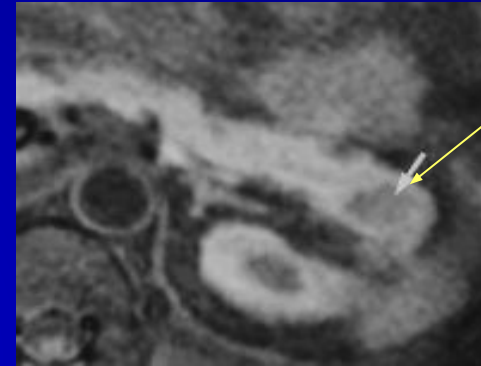
# Лучевые методы диагностики нейроэндокринных опухолей (по критерию чувствительности)



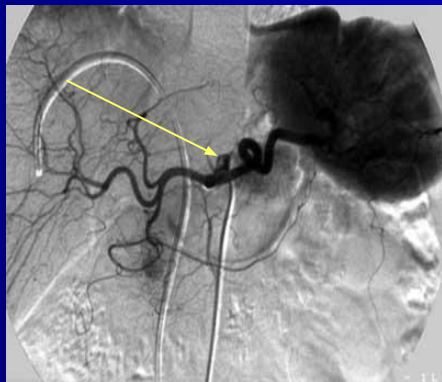
УЗИ-48% (66%)



КТ-50%(64%)



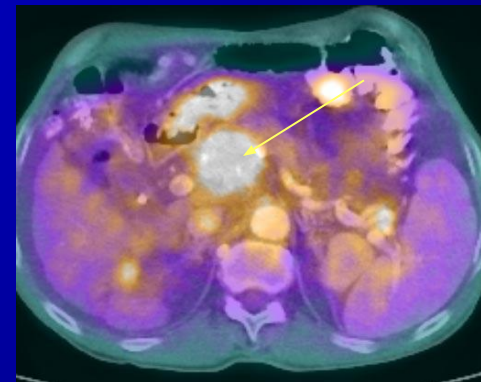
МРТ-45%



САГ и АСЗК - 66%



СКТ-75%

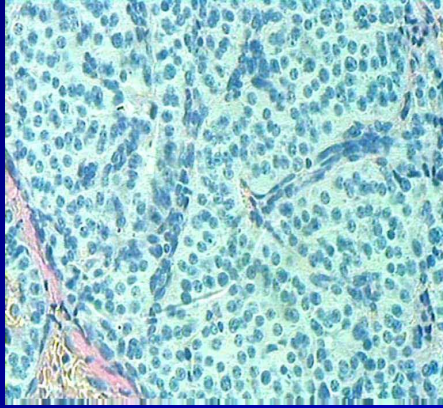


ПЭТ- 83%

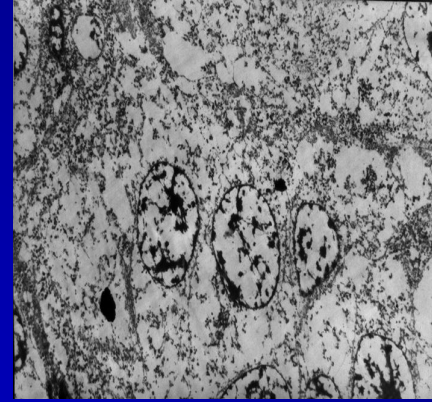
(Clark O.N., Dun O.V., 1997)



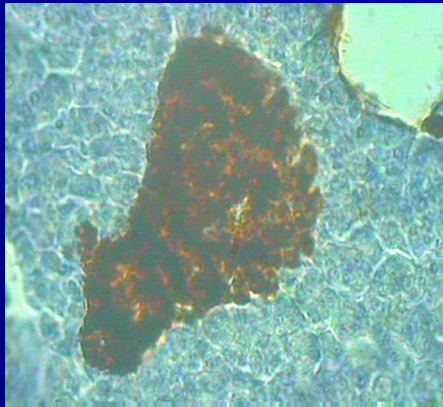
# Морфологические исследования



**Световая микроскопия**  
*- оценка полиморфизма*



**Электронная микроскопия**  
*- функциональное состояние клетки*



**Иммуногистохимия**  
*- оценка тканевой принадлежности*



**Молекулярно-генетические**  
*- выявление наследственной патологии*

# Диагностический алгоритм при органическом гиперинсулинизме

Клиническая картина

Лабораторные исследования

Да ← Данные за инсулиному → Нет

Топическая диагностика УЗИ, КТ, МРТ, САА

Опухоль обнаружена

Опухоль не обнаружена

Удаление  
опухоли

Интраоперационная  
диагностика

Дифференциаль-  
ная диагностика,  
повторное  
обследование



# Диагностический алгоритм при синдроме Золлингера-Эллисона

## Клиническая картина

Подтверждение язвы ДПК, желудка или анастомоза (если ранее была выполнена операция) при ФГДС и Rt

## Лабораторные исследования

Да ← Данные за гастриному → Нет

Топическая диагностика УЗИ, КТ, МРТ, САА

Опухоль обнаружена

Опухоль не обнаружена

Удаление  
опухоли

Интраоперационная  
диагностика

Операция как  
при ЯДПК

# Принципы предоперационной подготовки

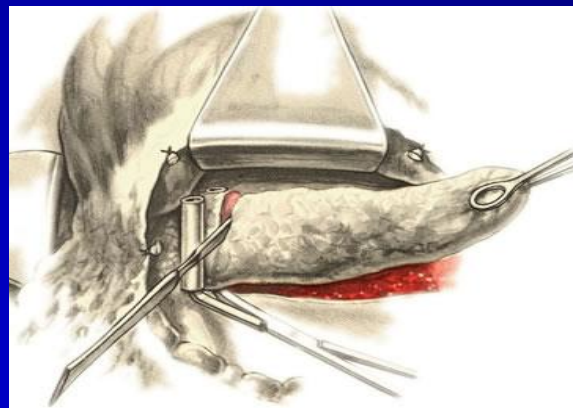
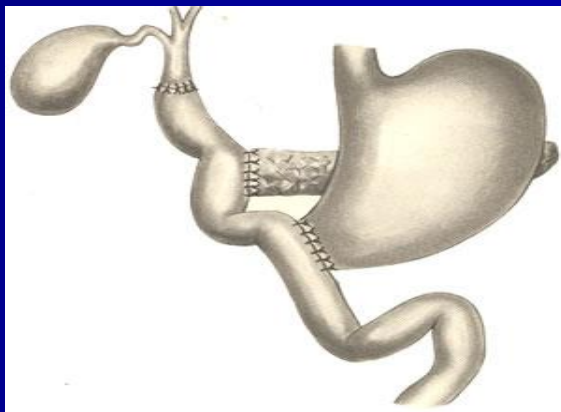
Общесоматическая неспецифическая терапия для стабилизации функционального состояния жизненноважных органов и систем (коррекция нарушений гомеостаза)

Медикаментозное достижение экзо- и эндокриной гипофункции поджелудочной железы (сандостатин, октреотид, сандостатин ЛАР)

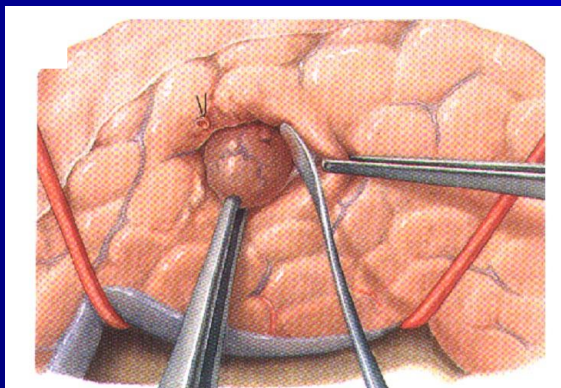
## Варианты оперативных вмешательств при нейроэндокринных опухолях (%)

Дистальная резекция поджелудочной железы	39
Краевая резекция поджелудочной железы	17
Энуклеация опухоли	34
Диагностическая лапаротомия (лапароскопия)	7
Панкреатодуоденальная резекция	3

# Схемы вариантов оперативных вмешательств



Панкреатодуоденальная и дистальная резекции



Энуклеация опухоли

# Интраоперационное обеспечение больных

- Подавление секреторной функции поджелудочной железы и желудка (сандостатин 5- фторурацил, квамател, лосек)
- Профилактическая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения + 5-фторхинолоны)
- Сочетанная анестезия с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких с многоуровневой защитой ноцептивной системы, продленная эпидуральная анестезия
- Современные методы диссекции и прочие хирургические технологии

# Характер послеоперационных осложнений у больных ОГИ (%)

Ф о р м а

Опухолевая      Безопухолевая

Острый панкреатит	43,6 (48,6)	27,3
Свищи ПЖ	34,1(37,1)	27,3
Внутрибрюшной абсцесс	9,8(22,9)	18,2
Нагноение раны	9,1(11,4)	18,2
Перитонит	6,1(8,6)	-
Аррозивное кровотечение	5,3(2,9)	9,1

---

<b>Летальность</b>	<b>10(5,7)</b>	<b>18,1</b>
--------------------	----------------	-------------

(Кузин Н.М., Егоров А.В., 2001; Rothmund M. et al., 1990)



# Характер послеоперационных осложнений у больных СЗЭ (%)

Острый панкреатит	68,0
Кровотечение	8,1
Кишечные свищи	5,4
Нагноение раны	5,4
Перитонит	5,4
Внутрибрюшной абсцесс	2,7
Перфорация язвы ГЭА	2,7

---

**Летальность**

**20,6**



# Послеоперационный панкреатит – основная проблема интенсивной терапии в послеоперационном периоде

Применение ингибиторов протеаз	54%
Использование цитостатиков	38%
Применение сандостатина	18%

---

Отечный панкреатит при:  
легком течении – 17 %  
среднем течении – 1%

## Основные принципы интенсивной послеоперационной терапии

- Восполнение объема ОЦК с созданием гипер- или изоволемической гемодилюции (30-40 мл/кг массы тела под контролем ЦВД, АД, почасового диуреза)
- Контроль и коррекция свертывающей системы крови, профилактика тромбэмболических осложнений (низкомолекулярные гепарины)

# Основные принципы интенсивной послеоперационной терапии

- Профилактика и лечение назокамиальных инфекций
- Профилактика и лечение респираторных осложнений (дыхание с ПДКВ, дыхательная гимнастика, ранняя активизация больных)
- Сочетание парентерального питания с ранним энтеральным (нутриционная поддержка)

# Отдаленные результаты лечения больных доброкачественными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (%)

**Хорошие** 79,9

Полное купирование клинической симптоматики заболевания

**Удовлетворительные** 12,5

Купирование симптомов заболевания при наличии последствий оперативных вмешательств

**Неудовлетворительные** 7,6

Сохранение или рецидив заболевания

# 5-летняя выживаемость при злокачественных поражениях (%)

	Радикальные операции	Паллиативные операции
Инсулинома	55	26
Гастронома	79	30
МЭН-1	93	60
<hr/>		
Редкие НЭОПЖ	90	10

# Химиотерапия злокачественных нейроэндокринных опухолей

Инсулинома	Соматостатин+стрептозоточин или 5-фторурацил
Гастронома	Стрептозоточин или хлорозо- тоцин в комбинации с 5-фторурацилом или доксорубицином
Редкие НЭОПЖ	Октреотайд, ланреотайд, L-аспарагиназа, интерферон диметилтриазеноилимидазол карбоксамид

(Clark O.N., Dun O.V., 1997; Schwartz A., Pertsemlidis D., Gagner M., 2005)



# Основные хирургические принципы

- Реализация отработанных диагностических алгоритмов
- Радикализм при топически доказанной нейроэндокринной опухоли
- Отказ от «слепых» и краевых резекций поджелудочной железы
- Использование современных хирургических технологий (эндовидеохирургические вмешательства, современные методы диссекции и коагуляции)

# Проблемы нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, требующих решения

- ✓ недостаточная изученность морфо- и онкогенеза опухолей
- ✓ необходимость совершенствования диагностических методик, прежде всего уточнение и выработка новых дифференциально-диагностических критериев верификации опухолевых процессов
- ✓ необходимость уточнения показаний к оперативным вмешательствам с учетом использования современных технологий и оценки их адекватности
- ✓ обязательность внедрения и использования протоколов диагностики и лечения больных нейроэндокринными новообразованиями в практическом здравоохранении



Удовольствие - от желудка,  
счастье – от гормонов.  
Живите счастливо  
и с удовольствием!

Благодарю  
за внимание!

