

*С.А. Попов, А.В. Павловский, А.А. Поликарпов, А.С. Полехин, В.Е. Моисеенко,
А.В. Моисеенко, А.А. Стаценко, Д.А. Гранов*

Новые возможности комплексного лечения метастатических и местнораспространенных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В период с 2005 по 2017 гг. в ФГБУ РНЦ РХТ им. академика А.М. Гранова наблюдались и получали лечение 86 пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (НЭО ПЖ). В данное исследование включены 61 (70,9%) из 86 больных НЭО ПЖ, которым проведено хирургическое лечение в Центре. Новообразования локализовались у 34 пациентов в теле и хвосте, у 27 в головке поджелудочной железы. Среди больных преобладали женщины (n=41), средний возраст пациентов составил 51±3,1 года. Синхронное метастатическое поражение печени было выявлено у 33 из 61 пациента (в 54,1 % случаев) при размерах первичной опухоли от 10 до 73 мм. В 47 случаях (77%) НЭО расценивались, как нефункционирующие. Радикальные операции проведены в 24 случаях из 61 (39,3%) при размерах опухоли от 11 до 128 мм (в среднем 56±21 мм), циторедуктивные вмешательства выполнены 37 больным (60,7%). При местнораспространенных НЭО (n=13) и НЭО ПЖ с синхронными метастазами в печень (n=33) проведено комбинированное лечение (n=46), включающее в себя внутриартериальную селективную масляную химиоэмболизацию и/или химиоинфузию, которая дополнялась одним или сразу несколькими методами локального воздействия: циторедуктивной операцией, радиочастотной аблацией (n=8). От прогрессирования онкологического заболевания в группе больных высоко-, умеренно—и низкодифференцированными НЭО ПЖ после операции в срок от 7 до 63 мес. умерло 6 (12,2%) из 49 пациентов, живы 43 (87,8%) в срок от 4 до 112,5 мес.—32 пациента без признаков прогрессирования заболевания. По поводу рецидива 5 пациентам (11,9%) НЭО ПЖ выполнены повторные операции, 1 пациентке (2,4%) проведена конформная лучевая терапия (ЛТ). Продолжительность жизни после операции пациентов с низкодифференцированным нейроэндокринным раком (НЭР) ПЖ варьировала от 3 до 16 мес., а медиана выживаемости составила 8,3±1,2 мес.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, комбинирован-

ное лечение местнораспространенных и метастатических нейроэндокринных опухолей, радикальные и циторедуктивные вмешательства, химиоэмболизация печени, отдаленная выживаемость

В течение длительного времени злокачественные нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы относили к редкой, казуистической патологии. Считалось, что протоковая аденокарцинома и её варианты составляют 95-97% всех злокачественных опухолей этого органа. Сегодня нейроэндокринные опухоли занимают от 2 до 8-10% от всех злокачественных новообразований поджелудочной железы (ПЖ), с ежегодной заболеваемостью 0,32—2,23 случая на 100 тыс. населения [4, 15]. Можно предположить, что многие случаи длительной выживаемости радикально оперированных пациентов по поводу опухолей, ошибочно расцененных как протоковая аденокарцинома, имели диагноз НЭО ПЖ.

Представления о НЭО ПЖ продолжают претерпевать существенные изменения, они затрагивают терминологию, классификацию, алгоритмы диагностики и лечения. Такие перемены связаны с широким клиническим применением современных специфических чувствительных методов неинвазивной диагностики (ПЭТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE и др.), малоинвазивных методов биопсии и хирургического лечения, расширением панелей иммуногистохимических тестов. В настоящее время в морфологической классификации разделены диагнозы протоковой аденокарциномы, ацинарноклеточного, нейроэндокринного рака, дифференцированных нейроэндокринных опухолей и смешанных нейроэндокринно-экзокринных злокачественных новообразований. Нейроэндокринный рак выделен в классификации нейроэндокринных опухолей отдельно, так как отличается более высокой злокачественностью даже по сравнению с протоковой аденокарциномой ПЖ.

Прогноз и лечение протоковой аденокарциномы и НЭО ПЖ имеют существенные отличия. При НЭО малых размеров хирургическое лечение дает хорошие отдаленные результаты. По

данным специалистов, после радикальной резекции R0 НЭО ПЖ продолжительность жизни составила при G1 111 ± 12 , G2 68 ± 12 и G3 до 36 мес., общая медиана выживаемости 124 мес. [11, 17, 18], 5-ти летняя выживаемость составляет около 70% (3). Несмотря на то, что за последние десятилетия средний размер обнаруживаемого новообразования ПЖ уменьшился [16], по результатам исследований (2012 г.), местная распространенность опухоли, регионарные метастазы встречаются в 12-35%, 23-32% случаев соответственно, со снижением общей медианы выживаемости до 70 мес. [2, 18]. Вместе с тем, гормонально неактивные опухоли длительно протекают бессимптомно и могут достигать больших размеров, а на момент первичной диагностики в 32-73% случаев больные НЭО ПЖ имеют метастатическое поражение печени. Несмотря на это пятилетняя выживаемость после выполнения циторедуктивных вмешательств может достигать 76% [2, 3, 8, 10].

Хирургический метод лечения высокоэффективен при НЭО ПЖ малых размеров, тогда как его роль применительно к НЭР, местнораспространенным и метастатическим НЭО остается не установленной. У таких больных применение комбинированного и комплексного лечебных подходов представляется наиболее перспективным. Однако алгоритм комбинированной терапии больных с распространенными НЭО ПЖ до конца не определен.

Материал и методы

В период с 2005 по 2017гг. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» наблюдались и получали лечение 86 больных НЭО ПЖ. В 25 случаях (29,1%) на момент первичной диагностики выявлен генерализованный опухолевый процесс и/или признаки местной распространенности, не позволяющие выполнить R0 резекцию первичной опухоли ПЖ. Такие пациенты признаны нерезектабельными, в данное исследование не включались, им проводилась консервативная лекарственная, в отдельных случаях конформная лучевая терапия на первичные НЭО ПЖ.

В анализ включены 61 (70,9%) из 86 больных НЭО ПЖ, которым проведено хирургическое лечение в центре, включающее в себя удаление первичной опухоли ПЖ. Среди больных преобладали женщины ($n=41$), средний возраст пациентов составил $51 \pm 3,1$ года. В 47 случаях (77%) НЭО расценивались как нефункционирующие. У 14 больных (23%) на фоне неспецифических жалоб отмечены ощущения «приливов», диарея, схваткообразные боли в животе, нестабильность цифр артериального давления. Повышение серотонина в крови и моче встречалось в 55,7% случаев, высокий показатель хромогранина А в крови у 29,5% пациентов. Размеры выявленных опухолей в ПЖ варьировали от 11 до 128 мм и составили в среднем 56 ± 21 мм.

Первичный диагноз основывался на данных инструментальных методов исследования (УЗИ, МСКТ, МРТ). Повышенная артериальная васкуляризация опухоли в ПЖ оказывалась наиболее частым симптомом, который указывал на ее возможный нейроэндокринный характер. Новообразования локализовались у 34 пациентов в теле и хвосте, в го-

ловке поджелудочной железы у 27. Размеры выявленных опухолей в ПЖ варьировали от 11 до 128 мм, в среднем 56 ± 21 мм. Изолированные НЭО ПЖ без признаков местного распространения на окружающие структуры диагностированы у 15 пациентов. Местнораспространенные первичные НЭО ПЖ без отдаленных метастазов выявлены у 13 больных (21,3%)—в 3 случаях обнаружена опухолевая инвазия воротной или верхнебрыжеечной вен, в 2-х случаях протяженная инфильтрация воротной и верхней брыжеечной вены с опухолевым тромбом у первого пациента, с инвазией общей печеночной, правой печеночной, верхней брыжеечной артерий у второго больного. Инвазия опухоли в окружающие органы (желудок, толстая кишка), диффузное поражение поджелудочной железы, периневральная инвазия выявлены у 8 пациентов. Синхронное метастатическое поражение печени диагностировано в 33 из 61 случаев (54,1%), при этом размеры первичной опухоли составляли от 10 до 73 мм. Из 33 больных с вторичным поражением печени у 15 обнаружены единичные метастазы размером от 0,8 до 18,5 см, у 12 биллобарные изменения числом от 5 до 15, у 6 множественные диффузные изменения.

С целью морфологической верификации в РНЦ РХТ проводилась тонкоигольная биопсия опухоли или ее метастазов. При подозрении на нейроэндокринный характер новообразования с 2010 года обязательно проведение иммуногистохимического (ИГХ) исследования морфологического материала для подтверждения диагноза и уточнения степени пролиферативной активности. Для оценки распространенности заболевания и определения тактики лечения рутинно выполнялась ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG, с 2014г. доступно ПЭТ-КТ с Ga^{68} -Dotatate. У 52 больных (85,2%) диагностированы нейроэндокринные опухоли G1, G2, G3 в 9, 32, 11 случаях соответственно. Диагноз нейроэндокринного рака ПЖ установлен 8 пациентам (13,1%). В 1 случае обнаружена смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC). Распределение больных по распространенности опухоли и морфологическому диагнозу приведено в табл. 1.

При местнораспространенных НЭО ($n=13$) и НЭО ПЖ с синхронными метастазами в печень ($n=33$) проведено комбинированное лечение ($n=46$), включающее в себя внутриартериальную селективную масляную химиоэмболизацию и, или химиоинфузию, которая дополнялась одним или сразу несколькими методами локального воздействия: циторедуктивной операцией с удалением первичного очага ($n=46$), радиочастотной аблацией ($n=8$), резекцией печени ($n=6$) (табл. 3). Химиоэмболизация печени выполнялась по методике, разработанной в клинике в 1998 году [2, 4], для чего использовалась суспензия сверхжидкого липиола с доксорубицином или митомидином С. Число химиоэмболизаций печени, выполненных одному пациенту, составляло от 1 до 13, с кратностью 1 раз в 1-4 мес. Для внутриартериальной химиоинфузии применялись схемы с 5-фторурацилом (1200 мг/м^2), доксорубицином (50 мг/м^2), эпозидом (120 мг/м^2), препаратами платины (дисплатин 75 мг/м^2 , оксалиплатин 120 мг/м^2).

Лечение больных заключалось в хирургическом удалении первичного очага при высокодифференцированных (G1) НЭО ПЖ, не имеющих признаков местной и отдаленной распространенности. Так, радикальные операции проведены в 39,3% случаев ($n=24$)—15 больным с НЭО без инвазии в окружающие структуры и 8 больным из 13 с признаками локального распространения опухоли. Размеры опухоли варьировали от 11 до 128 мм (в среднем 56 ± 21 мм). Циторедуктивные операции выполнены 37 больным (60,7%). Виды хирургических вмешательств при первичных НЭО ПЖ представлены в табл. 2.

При проведении динамического наблюдения помимо выполнения стандартных инструментальных методов диагностики (УЗИ, МСКТ, МРТ), проводился лабораторный

Таблица 1. Распределение больных (n=61) по морфологическому диагнозу и распространенности опухолей

	НЭО G1 (Ki67=0-2%)	НЭО G2 (Ki67=2-20%)	НЭО G3 (Ki67>20%)	НЭР	MANEC
Опухоль без местной распространенности, без метастазов (мтс) в печень	7	7	1	0	0
Опухоль местно — распространенная без мтс в печень	0	5	4	4	0
Опухоль с мтс в печень числом	менее 5	7	3	3	1
	от 5 до 15	9	3	1	0
	более 15	4	0	0	0
Всего (%):	9 (14,8%)	32 (52,5%)	11 (18%)	8 (13,1%)	1 (1,6%)

Таблица 2. Хирургическое лечение первичных опухолей ПЖ (n=61)

Операция / Локализация	Панкреато-дуоденальная резекция (n=19)	Медианная резекция (n=4)	Корпоро-каудальная, дистальная резекция (n=21)	Радиочастотная абляция опухоли ПЖ (n=2)	Расширенные и сочетанные вмешательства* (n=15)
Головка	19	0	0	1	7
Тело, хвост	0	4	21	1	8

*панкреатэктомия, субтотальная резекция ПЖ, желудка и толстой кишки, резекция и протезирование магистральных сосудов.

Таблица 3. Лечение метастатического поражения печени больных НЭО ПЖ (n=33)

Лечение / Диагноз	Удаление опухоли ПЖ + РЧА/МВА метастазов + химиоэмболизация печени (ХЭ)	Удаление опухоли ПЖ + ХЭ печени	Удаление опухоли ПЖ + анатомическая резекция печени + ХЭ печени
НЭО ПЖ, с числом мтс в печень менее 5	4	5	6
НЭО ПЖ, с числом мтс в печени от 5 до 15	4	10	0
НЭО ПЖ, с числом мтс в печени более 15	0	4	0
Всего	8	19	6

мониторинг маркерных метаболитов в крови и моче для своевременного выявления метаболического рецидива, выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ⁶⁸Ga-DOTATATE, ¹⁸F-ФДГ с целью раннего выявления прогрессирования заболевания.

Результаты и обсуждение

Необычно высокий рост заболеваемости НЭО ПЖ в новом веке в немалой степени связан с появлением малоинвазивных технологий получения образцов ткани опухоли и внедрением в клиническую практику ИГХ исследований [1]. В РНЦ РХТ с 1999г. проводится чрескожная трепан-биопсия новообразований ПЖ с последующим гистологическим исследованием [5,7], а с 2001 года в центре начала работу собственная иммуногистохимическая лаборатория. Использование современных методов диагностики позволило увеличить выявление НЭО в группе местнораспространённых и метастатических новообразований поджелудочной железы. С 2010 года число ежегодно диагностированных случа-

ев НЭО ПЖ в клинике увеличилось более чем в 4 раза. Всего за период с 2005 по 2017гг. наблюдались и получали лечение 86 больных НЭО ПЖ. В 29,1% случаев (n=25) пациенты признаны нерезектабельными, им проводилось консервативное лекарственное лечение, в отдельных случаях дополненное конформной лучевой терапией первичных НЭО ПЖ.

На сегодняшний день основным методом лечения НЭО, позволяющим улучшить отдаленный результат, является хирургический. Наибольшее влияние на выживаемость пациентов НЭО ПЖ оказывают лимфогенные и отдаленные метастазы [12]. Так, медиана общей выживаемости у больных с отдаленными метастазами может составлять 23 мес., а при изолированных и местнораспространенных формах НЭО ПЖ — 124 и 70 мес. соответственно [18]. В нашем исследовании хирургическое удаление опухоли ПЖ выполнено 61 (70,9%) из 86 больных. Учитывая, что в 75,4% случаев у 46 из 61 прооперированного больного на момент постановки

диагноза имелись признаки местной распространенности НЭО (n=13) и синхронные метастазы в печень (n=33), радикальные операции удалось провести 39,3% пациентам (n=24)—15 больным без инвазии в окружающие структуры, и 8 больным из 13 с признаками локальной распространенности опухоли. Циторедуктивные операции в рамках противоопухолевого комбинированного лечения выполнены 37 больным (60,7%). За период с 2005 по 2017 годы хирургические вмешательства с удалением НЭ ПЖ составили 19,6% от числа всех резекций ПЖ, выполненных в РНЦ РХТ по поводу злокачественного поражения. Умерло 4 из 61 оперированных больных (6,6%) в сроки от 8 до 29 суток после расширенных травматичных вмешательств от крупноочагового панкреонекроза, тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии, сепсиса.

Необходимо заметить, что в наших наблюдениях НЭО высокой степени дифференцировки (G1) в отличие от нейроэндокринных раков не имели признаков местной распространенности и редко давали отдаленные метастазы (n=2). Однако, в 1 случае при НЭО хвоста ПЖ размером до 1 см с Ki67=1% диагностированы билобарные множественные вторичные очаги в печени (наибольший диаметр метастатического очага составил 6,5 см) с агрессивным течением болезни. В то же время, применение комбинированного лечения у 1 больной агрессивной формой злокачественной инсулиномы (нейроэндокринный рак, ki67=90%) с субтотальным поражением правой доли печени и тяжелой гипогликемией привело к клинической ремиссии. Комбинированное противоопухолевое лечение с массивным билобарным метастатическим поражением печени удалось провести только больным умереннодифференцированными НЭО (G2).

С 2010 года мы старались минимизировать объем травматичности хирургического лечения НЭО ПЖ с метастазами в печень. Главная цель операции заключалась в удалении первичной опухоли ПЖ. Основой лечения метастазов являлась дооперационная и послеоперационная масляная внутриартериальная химиоэмболизация внутривенных очагов. Для НЭО характерен гиперваскулярный тип кровоснабжения. Это делает привлекательным селективное внутриартериальное использование различных эмболизирующих и лекарственных средств. Применительно к гиперваскулярным метастазам в печени имеется широкий спектр эмболизирующих материалов. Это гемостатическая губка, различные виды микросфер и пр. [6,9,14,15]. Для новообразования поджелудочной железы разработан только один метод с использованием эмболизирующего материала—сверхжидкого липиодола. Внутриартериальная масляная химиоэмболиза-

ция разработана и успешно применяется в клинике («Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы» патент РФ 2156137 на изобретение). При местнораспространенной и НЭО ПЖ с метастазами в печень химиоэмболизация наиболее эффективна и может быть дополнена хирургическими методами лечения.

Так, при метастатических НЭО ПЖ большинство резекций печени и РЧА внутривенных метастазов выполнено в период 2005-2009 гг.; в дальнейшем основной лечебный эффект основывался на периоперационной внутриартериальной химиоэмболизации. Разработанный в центре терапевтический подход, по нашему мнению, не должен отрицательно влиять на показатели отдаленной выживаемости у пациентов НЭО ПЖ с изолированным метастатическим поражением печени. У некоторых больных применение внутриартериальной химиоэмболизации привело к частичному ответу на лечение при массивном поражении печени—что дало возможность в последующем выполнить циторедуктивные вмешательства. Части пациентов с множественным поражением печени проведение после хирургического удаления первичной опухоли внутриартериальной химиотерапии позволило достичь стабилизации с длительной клинической ремиссией. Так, от прогрессирования онкологического заболевания в группе больных высоко-, умеренно и низкодифференцированными (G1-G3) НЭО ПЖ после операции в срок от 7 до 63 мес. умерло 6 (12,2%) из 49 пациентов. Живы 43 пациента (87,8%) в срок от 4 до 112,5 мес., из них с синхронными метастазами в печень 22 (51,2%). Без признаков прогрессирования заболевания наблюдаются 32 из 43 пациентов (74,4%).

Современным прорывом в диагностике стало клиническое применение рецепторной диагностики НЭО ПЖ с использованием ПЭТ-МСКТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE и др. Эти новые возможности для диагностики и контроля лечения мы используем с 2014 года. Доступность высокоспецифичной (рецепторной) топической диагностики, совмещенной с неинвазивным определением злокачественного потенциала НЭО (метаболической активности) с помощью ПЭТ-КТ, определило развитие разностороннего подхода и индивидуализации лечения этой категории пациентов [13]. Новый подход позволил выявлять и целенаправленно удалять первичные опухоли ПЖ малых размеров, эффективно лечить местнораспространенные и метастатические НЭО ПЖ с применением внутриартериальной химиоэмболизации, конформной лучевой терапии, контролировать течение болезни, своевременно выявлять рецидив и выполнять повторные операции с целью его удаления. Эти новые возможности

были отражены в трёх патентах РФ с приоритетом от 08.06.2016 г. В наших наблюдениях в связи с местным рецидивом и прогрессированием метастатического поражения в печени 11 (22,4%) из 49 больных НЭО (G1, G2, G3) получили лекарственную терапию с положительным лечебным эффектом, из них 5 пациентам (8,2%) выполнены повторные операции по поводу рецидива НЭО ПЖ, 1 пациентке (1,6%) проведена конформная лучевая терапия (ЛТ).

У больных с низкодифференцированными НЭР ПЖ в сравнении с хорошидифференцированными НЭО отмечены худшие отдаленные результаты лечения. Продолжительность жизни больных НЭР ПЖ после операции варьировала от 3 до 16 мес., а медиана выживаемости составила $8,3 \pm 1,2$ мес. Учитывая высокую агрессивность НЭР и протоковых аденокарцином ПЖ (склонность к перинеуральному росту, плохую чувствительность к противоопухолевой лекарственной терапии, плохой прогноз и т.д.), лечебные подходы для этих злокачественных опухолей до настоящего времени мало отличаются друг от друга.

Заключение

Современные достижения в неинвазивной диагностике НЭО ПЖ, возможность прицельной биопсии под контролем эндо-УЗИ и ИГХ — исследование биопсийного материала существенно упростили задачу радикального лечения локализованных НЭО ПЖ, сведя её к конкретной задаче того или иного объёма хирургической операции на ПЖ. Лечение местнораспространённых и метастатических НЭО и НЭР ПЖ требует мультидисциплинарного подхода и во многом остаётся нерешённой проблемой.

Проведение внутриартериальной химиоэмболизации, удаление или облучение первичной опухоли целесообразно у пациентов с местнораспространёнными и метастатическими НЭО ПЖ [10]. Интервенционно-радиологические методы позволяют более эффективно применять противоопухолевую лекарственную терапию при НЭО. ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATATE имеет наибольшую диагностическую ценность для определения тактики хирургического лечения этой группы пациентов. Применение комплексного лечения при местнораспространённых и метастатических формах НЭО ПЖ, а также своевременное выявление прогрессирования онкологического заболевания и рецидива может существенно улучшить отдаленные результаты лечения этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике нейроэндокринных опухолей // Молек. мед. — 2015. — № 2. — С. 44-53.
2. Комарова Л.Е., Арион А.И., Таболиновская Т.Д. и др. Госпитальный регистр нейроэндокринных опухолей в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России // Рос. онк. ж. — 2016. — Т. 6. — № 21. — С. 312-318.
3. Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные технологии в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Вест. хир. — 2015. — Т. 174. — №1. — С. 26-33.
4. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения / Под ред. В.А. Горбуновой. — М.: Кодекс, 2015. — 456 с.
5. Павловский А.В., Гранов Д.А., Урбанский А.И. и др. Чрескожная тонкоигольная биопсия в диагностике рака поджелудочной железы // Вопр. онкологии. — 2003. — Т. 49. — № 4. — С. 487-492.
6. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Гранов Д.А., Зеадех-Абдель-Халег. Артериальная эмболизация при метастазах гормонпродуцирующих опухолей печени // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 16-19.
7. Попов С.А., Павловский А.В., Урбанский А.И. Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы // Вестник хирургии. — 2014. — Т. 173. — № 1. — С. 84-88.
8. Симоненко В.Б. Карциноиды и нейроэндокринные опухоли // В.Б. Симоненко, П.А. Дулин, М.А. Маканин. — Москва, ОАО «Издательство Медицина», 2008. — 176 с.
9. Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Гранов Д.А. Артериальная химиоэмболизация в лечении больных метастазами злокачественного карциноида в печени // Анн. хирургич. гепатол. — 2010. — Т. 15. — № 3. — С. 19-24.
10. Bertani E., Fazio N., Botteri E. et al. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: possible indications for a multimodal approach // Surg. — 2014. — Vol. 155(4). — P. 607-614.
11. Brunner S.M., Weber F., Werner J.M. et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: a retrospective single-center analysis using the ENETS TNM-classification and immunohistochemical markers for risk stratification // BMC Surg. — 2015. — Vol. 15. — P. 49.
12. Curran T., Pockaj B.A. et al. Importance of lymph node involvement in pancreatic neuroendocrine tumors: impact on survival and implications for surgical resection // J. Gastrointest. Surg. — 2015. — Vol. 19(1). — P. 152-160.
13. Deppen A., Liu E., Blume J.D. et al. Safety and Efficacy of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors // J. Nucl. Med. — 2016. — Vol. 57(5). — P. 708-714.
14. Do Minh D., Chapiro J., Gorodetski B. et al. Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model // Eur. Radiol. — 2017. — Vol. 27(12). — P. 4995-5005.
15. Kennedy A., Bester L., Salem R. et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference // HPB. — 2015. — Vol. 17. — P. 29-37.

16. Kuo J.H., Lee J.A. et al. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors // *Surg. Clin. N. Am.*—2014.—Vol. 94(3).—P. 689–708.
17. Meng Z., Ping Z., Xiaodan S. et al. Clinicopathological features and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in a Chinese population: a large, retrospective single-centre study // *BMC Endocr. Disord.*—2017.—Vol. 17.—P. 39.
18. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.*—2008.—Vol. 26(18).—P. 3063–3072.

*S.A. Popov, A.V. Pavlovsky, A.A. Polikarpov,
A.S. Polekhin, V.E. Moiseenko, A.V. Moiseenko,
A.A. Statsenko, D.A. Granov*

**New possibilities of complex treatment
for metastatic and locally advanced
neuroendocrine tumors of the pancreas**

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology
and Surgical Technologies
St. Petersburg

During the period 2006 to 2017 years 86 patients with neuroendocrine pancreatic tumors were observed and treated. 25 (29,1%) patients underwent only chemotherapy due to generalized tumor process or severe concomitant somatic status. 61 (70,9%) patients with neuroendocrine pancreatic tumors underwent surgical treatment. In 34 patients tumors were localized in the body and tail, in 27 - in the head of the pancreas. Women predominated among patients (n = 41), the average age of the patients was 51 ± 3.1 years. Synchronous metastatic liver metastases were detected in 33 (54,1%) of 61 patients, with the size of the primary tumor from 10 to 73 mm. In 47 (77%) neuroendocrine pancreatic tumors were regarded as non-functioning. Radical surgery was performed in 24 patients of 61 (39,3%) with tumor sizes from 11 to 128 mm (average 56 ± 21 mm), cytoreductive surgery was performed in 37 (60.7%) patients. Patients with locally advanced neuroendocrine pancreatic tumors (n = 13) and neuroendocrine pancreatic tumors with synchronous liver metastases (n = 33) undergone combined treatment (n = 46). Combined treatment was performed by means of intra-arterial selective oil chemoembolization and chemoinfusion, supplemented with one or several local methods effects: cytoreductive surgery and radiofrequency ablation (n = 8). 6 (12.2%) of patients with high, moderately and low-grade tumors died after the operation in period from 7 to 63 months from progression of disease. 43 (87.8%) patients survived in period from 4 to 112 months, 32 patients still alive without signs of disease progression. Because of recurrence in five patients (11.9%) repeated operations were performed. One patient (2.4%) underwent conformal radiation therapy. Life expectancy after surgery in patients with low-grade neuroendocrine cancer of the pancreas ranged from 3 to 16 months, and the median survival was 8.3 ± 1.2 months.

Key words: neuroendocrine pancreatic tumors, combined treatment of locally advanced and metastatic neuroendocrine tumors, radical and cytoreductive interventions, liver chemoembolization, long-term survival