



(51) МПК
A61B 17/00 (2006.01)
G01T 1/161 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 17/00 (2019.08); *G01T 1/161* (2019.08); *A61K 49/00* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019108475, 22.03.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 22.03.2019

Дата регистрации:
 11.02.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.03.2019

(45) Опубликовано: 11.02.2020 Бюл. № 5

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.
 Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ им. ак.
 А.М. Гранова" Минздрава России, Попова
 Алена Александровна

(72) Автор(ы):

Попов Сергей Александрович (RU),
 Павловский Александр Васильевич (RU),
 Стаценко Андрей Анатольевич (RU),
 Моисеенко Владислав Евгеньевич (RU),
 Руткин Игорь Олегович (RU),
 Карданова Изета Георгиевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
 БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
 "РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
 РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ
 ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
 А.М. ГРАНОВА" МИНИСТЕРСТВА
 ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
 ФЕДЕРАЦИИ / ФГБУ "РНЦРХТ им. ак.
 А.М. Гранова" Минздрава России (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2625276 C1, 12.07.2017. RU
 2625271 C1, 12.07.2017. US 20070025910 A1,
 01.02.2007. US 20050192478 A1, 01.09.2005.
 PAIELLA S. et al. Is there a role for near-infrared
 technology in laparoscopic resection of pancreatic
 neuroendocrine tumors? Results of the COLPAN
 "colour-and-resect the pancreas" study. Surgical
 Endoscopy. 2017, Volume 31, Issue (см. прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
 МАЛОГО РАЗМЕРА

(57) Реферат:

Способ относится к медицине, а именно к онкологии и хирургии, и может быть использован для лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы малого размера. Проводят лапароскопическую мобилизацию поджелудочной железы (ПЖ), во время которой внутривенно болюсно вводят краситель индоциан зеленый (ИЦЗ). По степени накопления его в опухоли в инфракрасном режиме диагностируют нейроэндокринные опухоли (НЭО) в теле и хвосте

ПЖ. После чего осуществляют хирургическое вмешательство. При этом до операции выполняют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) с Ga⁶⁸ – DOTATATE. Краситель ИЦЗ во время лапароскопического вмешательства вводят однократно, оценивая степень контрастирования всех отделов ПЖ, включая крючковидный отросток. Выявляют в них наличие или отсутствие НЭО с капсулой, уточняют локализацию опухолей, их метастазирование и расположение

в ПЖ. Хирургическое вмешательство с учетом выявленных данных выполняют в виде органосохраняющей операции. Способ обеспечивает возможность выполнения

органосохраняющей операции за счет проведения ПЭТ-КТ до операции и применения ИЦЗ во время операции. 3 пр.

(56) (продолжение):

11, pp. 4478-4484. ILHAN H. Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT on the Surgical Management of Primary Neuroendocrine Tumors of the Pancreas or Pleum. *Annals of Surgical Oncology*. 2015, Volume 22, Issue 1, pp. 164-171.

R U 2 7 1 4 0 3 4 C 1

R U 2 7 1 4 0 3 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 17/00 (2006.01)
G01T 1/161 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 17/00 (2019.08); G01T 1/161 (2019.08); A61K 49/00 (2019.08)(21)(22) Application: **2019108475, 22.03.2019**(24) Effective date for property rights:
22.03.2019Registration date:
11.02.2020

Priority:

(22) Date of filing: **22.03.2019**(45) Date of publication: **11.02.2020** Bull. № 5

Mail address:

197758, Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul.
Leningradskaya, 70, FGBU "RNTSRKHT im. ak.
A.M. Granova" Minzdrava Rossii, Popova Alena
Aleksandrovna

(72) Inventor(s):

**Popov Sergej Aleksandrovich (RU),
Pavlovskij Aleksandr Vasilevich (RU),
Statsenko Andrej Anatolevich (RU),
Moiseenko Vladislav Evgenevich (RU),
Rutkin Igor Olegovich (RU),
Kardanova Izeta Georgievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE
"ROSSIJSKIJ NAUCHNYJ TSENTR
RADIOLOGII I KHIRURGICHESKIKH
TEKHOLOGIJ IMENI AKADEMIKA A.M.
GRANOVA" MINISTERSTVA
ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ
FEDERATSII / FGBU "RNTSRKHT im. ak.
A.M. Granova" Minzdrava Rossii (RU)**

(54) **METHOD FOR TREATING PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS OF SMALL SIZE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method refers to medicine, namely to oncology and surgery, and can be used for treating small pancreatic neuroendocrine tumors. Laparoscopic mobilization of pancreas is performed, during which an intravenous bolus is injected with an indocyan green (ICG) dye. According to degree of its accumulation in tumors in infrared mode neuroendocrine tumors (NET) in body and tail of pancreas are diagnosed. That is followed by surgical intervention. Before the operation, a positron emission tomography (PET-CT) with Ga⁶⁸ – DOTATATE is performed. ICG dye during the

laparoscopic intervention is introduced once, assessing the degree of contrasting of all pancreas sections, including a hook-like process. Presence or absence of NET with a capsule is detected in them, the localization of tumors, their metastasis and location in pancreas are specified. Surgical intervention taking into account the detected data is performed in the form of an organ-preserving operation.

EFFECT: method enables performing an organ-preserving operation by conducting PET-CT prior to the operation and using the ICG during the operation.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, точнее к онкологии и хирургии, и может найти применение при лечении резектабельных умеренно- и высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ).

В настоящее время вопросы, касающиеся диагностики и лечения НЭО ПЖ, являются 5 чрезвычайно актуальными, поскольку заболеваемость НЭО ПЖ в последние десятилетия неуклонно растет. Благодаря развитию современных методов неинвазивной и инвазивной диагностики НЭО, различным алгоритмам лечения и в зависимости от их вида интерес к данной проблеме значительно повысился.

Среди опухолей ПЖ нередко встречаются локализованные функционирующие НЭО, 10 такие как:

- гастриномы, лечение их состоит в лапаротомии, энуклеации новообразования (при размере менее 2 см и расположении не далее 3 мм от панкреатического протока), а при невозможности энуклеации показаны анатомические резекции;

15 - инсулиномы, которые в отличие от гастрином и других функционирующих опухолей, в 90% доброкачественные. В связи с этим выполняется хирургическое удаление их;

- редкие функционирующие НЭО ПЖ, большинство из которых относится к злокачественным. При больших размерах их показано радикальное удаление - лапаротомия, панкреатодуоденальная или корпорокаудальная резекция, лимфодиссекция.

20 Другим видом опухолей ПЖ являются нефункционирующие НЭО.

Как свидетельствуют литературные данные, показатели отдаленной выживаемости больных НЭО ПЖ несопоставимо выше, чем таковые у больных протоковыми аденокарциномами ПЖ, несмотря на то, что при первичной установке диагноза от 59 до 80% пациентов с нефункционирующими НЭО ПЖ имеют метастатическое поражение 25 печени и нередко признаки местной распространенности. Даже при четвертой стадии заболевания 5 и более лет живут 30-40% больных, а в случае выполнения циторедуктивных вмешательств этот показатель может достигать 76%. В связи с тем, что у НЭО ПЖ часто отсутствуют гормональная активность и специфические клинические проявления, большинство из этих опухолей (до 90%) в настоящее время 30 считаются нефункционирующими высоко дифференцированными.

Высокодифференцированные НЭО ПЖ без признаков местной распространенности и отдаленного метастазирования составляют до 30-35% больных НЭО этой локализации, лечению которых и посвящено настоящее изобретение.

Учитывая относительно благоприятный прогноз, в первую очередь при 35 неметастатической локализованной форме заболевания, хирургический метод лечения может приводить к длительной ремиссии и даже излечению больных НЭО ПЖ.

При размерах нефункционирующих НЭО менее 2 см лишь 6% из них злокачественные, в связи с этим, учитывая сложность хирургических вмешательств на ПЖ, одним из подходов при первичном обнаружении небольших высокодифференцированных (G1, 40 G2) новообразований нейроэндокринного характера этой локализации является динамическое наблюдение (1 раз в 3 месяца в течение первого года и далее не реже 1 раза в 6 месяцев в течение последующих 3-х лет).

Но поскольку НЭО даже такого размера все же склонны к злокачественному перерождению, для них, как и при НЭО более 2 см, многими специалистами все же 45 рекомендуется радикальное оперативное лечение - анатомическая резекция ПЖ (панкреатодуоденальная резекция, корпорокаудальная резекция и т.д., регионарная лимфаденэктомия). Послеоперационное течение зависит от степени дифференцировки опухоли. По данным ENETS, после радикальной операции при размерах НЭО более 2

см медиана выживаемости больных локализованными высоко дифференцированными НЭО G1 составляет 124 месяца.

В последние годы ведущие специалисты в данной области при лечении такой категории пациентов отдают предпочтение миниинвазивным лапароскопическим операциям. Эти вмешательства относительно малотравматичны, органосохраняющие, имеют хороший косметологический эффект, что немаловажно при удалении доброкачественных или небольших опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности. В то же время такой доступ не лишен недостатков, связанных со сложностью лапароскопического вмешательства на ПЖ, с трудностью, а нередко и невозможностью визуализации НЭО в паренхиме органа. Именно эти причины наиболее часто приводят к необоснованному расширению или уменьшению объема операции - удалению большей части неизменной паренхимы ПЖ с опухолью или без нее, затем нередко необходимостью повторного вмешательства и, таким образом, неоправданной инвалидизацией больных. На наш взгляд, учитывая относительно благоприятный прогноз после удаления опухоли больным высокодифференцированными НЭО ПЖ размером до 2 см, обеспечение качественной дооперационной и интраоперационной, в том числе лапароскопически ассистированной диагностики, уточняющей активность, локализацию, а также особенность роста и распространенности новообразований нейроэндокринной природы в ПЖ, представляет в настоящее время крайне актуальное исследование, поскольку повышение эффективности диагностики и лечения, уменьшение его травматичности у пациентов с НЭО ПЖ малых размеров является социально значимой проблемой.

В течение последних лет в хирургии расширяются показания к применению флуоресцентной интраоперационной диагностики. В качестве флуоресцентного вещества начинают использовать 0,5% раствор индоциана зеленого (краситель ИЦЗ), который преимущественно поглощает излучение в инфракрасной области спектра. ИЦЗ с целью флуоресцентной визуализации ранее использовался для интраоперационной визуализации первичных и метастатических опухолей печени и параситовидных желез. За счет большой глубины проникновения света околоинфракрасной области спектра распределение ИЦЗ визуализируется на глубине до 10 мм под поверхностью ткани. Наиболее широкое применение в связи с этим метод ИЦЗ навигации нашел в лапароскопии. Учитывая то, что краситель после попадания в кровяное русло быстро связывается с белками плазмы крови и в течение 10-20 секунд поступает в артериальное русло, используя флуоресцентную диагностику с ним, на наш взгляд, можно выявлять и гиперваскулярные НЭО любого размера даже внутри паренхимы ПЖ.

Наиболее близким к предлагаемому является способ лечения первичных локализованных злокачественных НЭО головки ПЖ, описанный в статье итальянских авторов Salvatore Paiellal, Matteo De Pastenal, LucaLandoni и соавторов: Is there a role for near-infrared technology in laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors? Results of the COLPAN "colour-and-resect the pancreas" study, опубликованной в журнале Surgery Endoscopic 03 апреля 2017 г.

В исследование было включено 10 пациентов, в девяти случаях выполнено лапароскопическое удаление НЭО тела и хвоста ПЖ в виде анатомической корпорокаудальной или дистальной резекции ПЖ, спленэктомии, причем в 1-м случае была выполнена энуклеация функционирующей опухоли - инсулиномы. Во время операции пациентам вводили ИЦЗ пятикратно внутривенно болюсно по 5 мг (суммарная доза 25 мг). С помощью флуоресцентной диагностики удалось визуализировать все 10 опухолей. Размеры НЭО варьировали от 1 до 4 см. Восемь из 10 опухолей оказались

нефункционирующими. Девять из десяти НЭО ПЖ были обнаружены после второго болюсного введения красителя. Среднее время видимости новообразований в инфракрасном режиме составило 220 секунд. Пик визуализации опухоли был достигнут через 20 мин после последнего болюсного введения красителя. По мнению авторов, применение ИЦЗ значимо не увеличивало время вмешательства (в среднем на 50 минут), которое составляло от 195 до 335 минут.

Анализируя результаты выполнения данных лапароскопических вмешательств (по прототипу), необходимо отметить, что 9 из 10 пациентов в данном способе выполнены травматичные анатомические резекции с полным удалением 1 или 2-х отделов ПЖ, у большинства больных с удалением селезенки, причем вне зависимости от активности НЭО, ее размеров, распространенности. В прототипе НЭО расположены вдоль панкреатического протока, что, как сообщают авторы, обусловило полное удаление тела, хвоста ПЖ и селезенки.

Следует отметить, что такой лечебный подход, включающий аналогичные оперативные вмешательства, успешно выполненные лапароскопическим методом на ПЖ с использованием названного красителя, в настоящее время набирает популярность в специализированных лечебных учреждениях.

Вместе с тем, в прототипе, а также в других известных источниках информации, повторяющих такие вмешательства, не приведены рекомендации по дооперационной (первичной) диагностике и интраоперационной оценке опухолей, в том числе малого размера, оценке их неясного потенциала злокачественности и распространенности во всех отделах органа, что, на наш взгляд, является необходимым для принятия решения о выполнении оптимального онкологически обоснованного объема операции (в том числе, лапароскопическим доступом) - от травматичных обширных до органосохраняющих резекций, причем последние могут быть проведены при выявленных признаках низкой агрессивности опухоли на момент исследования.

Следует еще раз отметить, что существенным недостатком таких оперативных вмешательств, в частности, прототипа, является высокая травматичность их в результате удаления большей части органа - всего тела и хвоста ПЖ, а также селезенки. После таких операций больные, как правило, страдают сахарным диабетом, ферментативной недостаточностью, осложнениями, связанными с удалением селезенки.

Технический результат настоящего изобретения состоит в снижении травматичности оперативного вмешательства за счет предоперационного ПЭТ-исследования с Ga-68 DOTATATE, интраоперационного уточнения опухолевого процесса посредством флуоресцентной ИЦЗ-диагностики в инфракрасном режиме и выполнения органосохраняющей операции.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения НЭО ПЖ малого размера, включающем лапароскопическую мобилизацию ПЖ, во время которой внутривенно болюсно вводят флуоресцентный краситель ИЦЗ, по степени накопления его в опухоли в инфракрасном режиме диагностируют НЭО любого размера в теле и хвосте ПЖ, после чего осуществляют хирургическое вмешательство, согласно изобретению, предварительно выполняют ПЭТ с Ga⁶⁸ - DOTATATE, краситель ИЦЗ во время лапароскопического вмешательства вводят однократно, оценивая степень контрастирования всех отделов ПЖ, включая крючковидный отросток, выявляют в них наличие или отсутствие НЭО с капсулой, уточняют локализацию опухолей, наличие метастазирования их и расположение в ПЖ, а хирургическое вмешательство с учетом выявленных данных выполняют в виде органосохраняющей операции.

Известна высокая чувствительность специфического метода инструментальной

диагностики - позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратом (РФП) (Ga^{68} Dotatate, Ga^{68} Dotatoc, Ga^{68} Dotanoc), тропным к рецепторам хорошо дифференцированных НЭО ПЖ (G1, G2, высокодифференцированные G3), в связи с чем, на наш взгляд, более целесообразным является хирургическое лечение, нежели отмеченное выше более распространенное динамическое наблюдение у данной группы пациентов, поскольку НЭО ПЖ, даже малых размеров, имеют неопределенный потенциал агрессивности и нередко склонны к злокачественному перерождению и метастазированию. При этом множественное поражение паренхимы ПЖ или высокий уровень накопления РФП в опухоли может говорить о высокой метаболической активности новообразования и его потенциальной агрессивности. В то же время высокие показатели накопления РФП локализованными НЭО, имеющими четкие границы с нормальной паренхимой ПЖ, могут свидетельствовать об относительно доброкачественном характере течения болезни на момент исследования - высокой степени дифференцировки опухоли, имеющей большое число соматостатиновых рецепторов на своей поверхности.

Учитывая то, что мы имеем уникальную возможность применения ПЭТ с Ga^{68} ДОТАТАТЕ (РНЦ РХТ с 2015 г. единственный в РФ Центр, где производится этот РФП, и возможно выполнение исследований с данным РФП), мы попробовали у больных с первичными локализованными нефункционирующими хорошодифференцированными НЭО, которым, как правило, показано хирургическое лечение, применить ПЭТ с Ga^{68} -ДОТАТАТЕ в предоперационном периоде, что позволило нам заранее выявить у них не только наличие НЭО, но и определить их размеры и локализацию, а также их функциональную активность, потенциальную (заподозренную) степень агрессивности и распространенность опухолевого процесса.

Поскольку досадным недостатком такого исследования является относительно невысокая разрешающая способность, не позволяющая выявлять НЭО размером менее 3-5 мм, введение красителя ИЦЗ во время лапароскопического вмешательства обеспечивает дополнительную информацию, позволяя выявлять НЭО малого размера, в том числе менее 3-5 мм, оценивать степень контрастирования всех отделов ПЖ, включая крючковидный отросток, выявлять в них наличие или отсутствие НЭО с капсулой, уточнять локализацию опухолей, их метастазирование и расположение в ПЖ, на что потребовалось всего лишь однократное введение красителя ИЦЗ. Именно ввиду дооперационного выявления характера опухолевого процесса достаточным оказалось однократное введение красителя, что значительно сократило время операции. Кроме того, очень важным аспектом является точная визуализация новообразований во время лапароскопического вмешательства, благодаря введению ИЦЗ интраоперационно можно локализовать хорошодифференцированные НЭО ПЖ любого размера, в том числе, расположенные внутри паренхимы, невыявляемые при визуальном и пальпаторном исследовании.

Таким образом, заявленные нами отличительные признаки позволили выполнять органосохраняющие оперативные вмешательства, исключив тем самым необоснованно высокую травматичность способа.

Сущность способа поясняется примерами.

ПРИМЕР 1.

Б-я А., 68 лет, поступила в отделение оперативной хирургии РНЦРХТ 17.01.2019 г. с диагнозом: Нейроэндокринная опухоль в области головки ПЖ.

Из анамнеза: в течение последних нескольких лет больная отмечала появление

внезапных болевых ощущений ноющего характера в верхних отделах живота, сопровождающихся подъемом цифр артериального давления, слабостью. В течение 2018 года учащение таких приступов.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием от 08.11.2018 г выявлено гипervasкулярное образование головки ПЖ, расположенное позади ствола верхней брыжеечной вены и прилежащее к ней, с четкими контурами, размерами 11*9 мм. Заключение - КТ картина, характерная для НЭО. Самостоятельно обратилась в ФГБУ РНЦ РХТ для противоопухолевого лечения. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, эндоскопическое УЗИ ПЖ - новообразования не выявлены. МСКТ брюшной полости с внутривенным усилением, по результатам которого в области головки ПЖ выявлено округлое образование, размерами 20x18 мм, с неровными контурами, неоднородное, активно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу, с быстрым вымыванием.

При поступлении в клинику РНЦРХТ: рекомендовано исследование крови на специфические онкомаркеры, ПЭТ-КТ всего тела с Ga⁶⁸-DOTATATE.

По данным ПЭТ-КТ всего тела с Ga⁶⁸-ДОТА-ТАТЕ от 25.01.2019 - позитивное на соматостатиновые рецепторы образование в крючковидном отростке головки ПЖ, размерами 20*18 мм, коэффициент накопления радиофармпрепарата (SUV) 33 (норма не более 2-5). Специфические маркеры крови в пределах нормы. Более чем шестикратное повышение коэффициента накопления может говорить о локализованной высокодифференцированной НЭО ПЖ с потенциальной высокой биологической агрессивностью.

За период госпитализации выполнено:

29.01.2019 - диагностическая верхняя мезентерико-, целиакография, селективная ангиография общей печеночной и гастродуоденальной артерий. На ангиограммах сосудистая анатомия гепатопанкреатодуоденальной зоны типичная. Контуров общей печеночной, гастродуоденальной и селезеночной артерий ровные. В проекции ПЖ отчетливо патологическое образование не определялось. Селезеночная и воротная вены проходимы на всем протяжении. Процедуру больная перенесла без особенностей. Проводилась симптоматическая терапия.

31.01.2019 - Операция. Лапароскопия. Ревизия брюшной полости. Мобилизация панкреатодуоденальной области ПЖ. Флуоресцентная ИЦЗ диагностика.

Паратуморальная резекция крючковидного отростка головки ПЖ. Лимфодиссекция. Интраоперационно: после мобилизации головки и других отделов ПЖ опухоль не визуализировалась. УЗИ неинформативно. После болюсного внутривенного введения 12,5 мг (1\2 ампулы) ИЦЗ в инфракрасном режиме на 20-25 секунде отмечено заполнение артерий панкреатобилиарной зоны, на 30-40 секунде накопление контраста паренхимой ПЖ. Выявлено неравномерное распределение красителя в крючковидном отростке головки ПЖ диаметром до 18-20 мм в виде четко очерченного инкапсулированного неоднородного образования, длительно задерживающего контраст. На 25 минуте отмечено полное вымывание красителя из паренхимы ПЖ, кроме опухоли. После клипирования сосудов, питающих опухоль, выполнена ее паратуморальная резекция с отступлением 1 см на здоровую паренхиму ПЖ.

Продолжительность операции 240 минут.

Гистологическое исследование удаленного препарата нейроэндокринная опухоль. Лимфатические узлы без опухоли.

Иммуногистохимическое исследование удаленного препарата - клетки опухоли

позитивны на Хромогранин А, Синаптофизин, CD 56, СК PAN, индекс пролиферации ki-67-1%. Заключение: нейроэндокринная опухоль, grade 1, ki-67-1%.

В течение трех дней после операции проводилась инфузионная, антисекреторная, противовоспалительная, симптоматическая терапия.

5 В послеоперационном периоде отмечено формирование наружного панкреатического свища (класс «А»). В остальном без особенностей. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

10 Выписана 08.02.2019 г. в удовлетворительном состоянии с функционирующим дренажем (отделялось до 40 мл свищевое отделяемое в сутки с умеренной активностью амилазы - 1400 Ед/мл) на 8-е сутки после операции. Швы с послеоперационной раны сняты на 12-е сутки. У пациентки не отмечено каких-либо жалоб, нарушения углеводного обмена, сахарного диабета. Ферментативной недостаточности также не выявлено.

15 Заключение: больная с нефункционирующей НЭО, расположенной в сложной анатомической зоне - крючковидном отростке головки ПЖ в области прилегания жизненно важных сосудов, размером до 20 мм. Опухоль вызывала значимые клинические проявления, активно накапливала радиофармпрепарат (Ga^{68} -DOTATATE).

Интраоперационно - после мобилизации ПЖ опухоль не визуализировалась.

20 Стандартным вариантом лечения в такой ситуации является травматичная операция - удаление головки ПЖ, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, лимфодиссекция,

что является более простым техническим решением данной ситуации, с возможным сокращением длительности операции, но очень травматично и может иметь высокие риски послеоперационных осложнений, угрожающих жизни больного. Однако, учитывая

25 результаты дооперационной диагностики (ПЭТ-КТ всего тела с $68Ga$ -DOTA-TATE) - признаки высокодифференцированной (малоагрессивной в настоящее время по результатам ПЭТ-КТ всего тела с $68Ga$ -DOTA-TATE) опухоли, данные

интраоперационной флуоресцентной диагностики, подтверждающие и уточняющие результаты ПЭТ-КТ - наличие одной опухоли с капсулой, активно накапливающей краситель, четкие границы с нормальной паренхимой ПЖ, отсутствие метастазов,

30 благодаря чему было выполнено органосохраняющее малотравматичное вмешательство - лапароскопическая паратуморальная резекция крючковидного отростка ПЖ,

лимфодиссекция. Морфологически подтверждена низкая агрессивность опухоли на момент операции с потенциальной высокой биологической агрессивностью в случае продолжения динамического наблюдения. Экзо- и эндокринная секреция ПЖ, физиологические механизмы работы панкреатодуоденальной зоны сохранены.

35 Пациентка практически здорова после прохождения курса реабилитации.

ПРИМЕР 2.

40 Пациентка О., 41 год, поступила в отделение оперативной хирургии РНЦРХТ 10.10.2018 г. с диагнозом: нефункционирующая нематастатическая нейроэндокринная опухоль тела ПЖ. На момент поступления жалобы на периодические боли в эпигастральной области, с иррадиацией в спину, вздутие.

45 Из анамнеза: считает себя больной с октября 2010 г., когда впервые отметила дискомфорт в эпигастральной области. При обследовании патологий не было выявлено. В апреле 2018 г. появились боли в нижних отделах живота. Прошла обследование в поликлинике по месту жительства. УЗИ брюшной полости от 12.02.2018 г.: на границе тела и хвоста ПЖ выявлено гипохогенное образование с ровными и четкими контурами диаметром 2,1 см. По данным МСКТ от 16.02.2018 г.: ПЖ умеренно увеличена в размерах, структура железы неоднородная за счет участка пониженной плотности на границе тела и хвоста ПЖ диаметром 0,45 см, с мелкими гиподенсными включениями

в проекции хвоста, не накапливающее контрастное вещество. В хвосте ПЖ выявлялась зона пониженной плотности с нечеткими неровными контурами, размерами до 2*1 см (+17...+29HU), не выявляемая после введения контрастного вещества при отсроченном сканировании. По данным МРТ брюшной полости от 19.02.2018 г.: на границе тела и хвоста ПЖ определялось образование с четкими ровными контурами гипointенсивного МР-сигнала на T1-ВИ и неоднородного (с гиперинтенсивными включениями) МР-сигнала на T2-ВИ размерами 2,0*1,4*1,3 см. Специфические онкомаркеры не повышены. После консилиума врачей онкологов по месту жительства: данных за онкопатологию не получено, образование в ПЖ имеет доброкачественную природу, кистозного характера, как следствие перенесенного ранее панкреатита. По данным ПЭТ-КТ всего тела с 18F-ФДГ: признаков злокачественного новообразования и его метастазирования не выявлено. Больная самостоятельно обратилась на консультацию в РНЦ РХТ.

При поступлении в клинику: рекомендовано выполнение эндо-УЗИ и биопсии образования ПЖ. Эндо-УЗИ с биопсией опухоли ПЖ от 14.03.2018 г. Иммуногистохимия от 27.03.2018 г.: умеренно дифференцированная нейроэндокринная опухоль, Grade 2, Ki-67-4%. МСКТ от 26.03.2018 г.: в теле ПЖ определялась опухоль 26*15 мм, интимно прилежащая к главному панкреатическому протоку, без центрального рубца и обызвествлений, содержащая несколько мелких кист, контрастирующаяся в артериальную фазу по периферии и в перегородках. Хвост слегка атрофирован. Вследствие сложности хирургической операции, возможных послеоперационных осложнений от предложенного оперативного лечения пациентка отказалась. Выписана в удовлетворительном состоянии 19.04.2018 г. Однако в связи с ухудшением самочувствия 10.09.2018 г. больная была вновь госпитализирована. По данным ПЭТ-КТ всего тела с Ga⁶⁸-DOTA-TATE от 11.09.2018 г.: на границе тела-хвоста ПЖ определялось образование неоднородной структуры, деформирующее ее передний контур, размерами 20*15 мм с повышенным коэффициентом накопления радиофармпрепарата (SUV) 25,0 (норма 2-5).

Учитывая признаки нефункционирующей высокодифференцированной НЭО ПЖ с высоким уровнем метаболической активности, потенциальным риском агрессивного течения опухолевого процесса пациентке повторно предложено выполнение операции - удаление опухоли ПЖ. При интраоперационном обнаружении опухоли, а также подтверждении локализованного опухолевого процесса без признаков инфильтративного роста планировалось выполнение органосохраняющей операции - сохранении перешейка и хвоста ПЖ, а также селезенки.

За период госпитализации выполнено:

16.10.18 г - Операция. Лапароскопия. Ревизия брюшной полости. Разделение сращений. Мобилизация панкреатодуоденальной области, ПЖ. Флуоресцентная ИЦГ диагностика. Срединная резекция ПЖ. Лимфодиссекция. Наложение панкреатогастроаностомоза. Дренажирование брюшной полости.

Интраоперационно: выраженные спаечные изменения в области ПЖ. Выполнена мобилизация всех отделов ПЖ, в теле органа, незначительно деформируя контур железы, малоотчетливое образование размером до 2 см. Визуально границу измененной ткани с нормальной паренхимой ПЖ определить было невозможно. По результатам интраоперационного УЗИ в теле ПЖ гипоехогенный участок до 20 мм в диаметре с нечеткими контурами, интимно прилежащий к главному панкреатическому протоку. Выполнено болюсное внутривенное введение 12,5 мг (1\2 ампулы) ИЦЗ, затем в инфракрасном режиме на 20-25 секунде отмечено заполнение артерий панкреатобилиарной зоны, на 30-50 секунде накопление контраста паренхимой ПЖ.

Выявлено неравномерное распределение красителя в теле ПЖ диаметром до 20 мм в виде четко очерченного инкапсулированного неоднородного образования, длительно задерживающего контраст, не распространяющегося на перешеек и хвост ПЖ. На 28 минуте отмечено полное вымывание красителя из паренхимы ПЖ, кроме опухоли.

5 После пересечения паренхимы железы проксимальнее опухоли на 1.5-2 см с сохранением ее перешейка, клипирования сосудов, питающих опухоль, выполнена срединная резекция ПЖ с сохранением здоровой паренхимы хвоста ПЖ, селезенки. Наложен панкреатогастроаностомоз.

Продолжительность операции 390 минут.

10 Гистологическое, иммуногистохимическое заключение соответствовало данным дооперационного морфологического исследования, свидетельствующего о потенциальной агрессивности опухоли; лимфатические узлы, края резекции без опухолевых элементов.

В течение трех дней после операции проводилась консервативная терапия:
15 инфузионная, симптоматическая, антисекреторная, спазмолитическая, дезинтоксикационная, антибактериальная. Послеоперационный период протекал гладко. Дренаж из брюшной полости удален на 5-е сутки. Швы с послеоперационной раны сняты на 11-е сутки. Пациентка выписана 24.10.2018 г. (на 7-е сутки после операции) на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии без признаков нарушения
20 углеводного обмена, сахарного диабета, ферментативной недостаточности, в приеме анальгетических средств на момент выписки не нуждалась. В течение нескольких недель после операции период нетрудоспособности закончен, вышла на работу воспитателем в детском саду.

Закключение: больная с нефункционирующей НЭО размером до 20 мм, расположенной
25 в теле ПЖ. По результатам предоперационной биопсии образование относилось к умереннодифференцированным НЭО (G2), по данным УЗИ, МСКТ, интраоперационной визуализации имело нечеткие контуры и границы с прилежанием к главному панкреатическому протоку. В данной ситуации стандартным вариантом лечения является
30 травматичная операция - удаление тела и хвоста ПЖ, лимфодиссекция. Опухоль вызывала дискомфорт, боли в эпигастрии. Однако, по результатам дооперационной диагностики (ПЭТ-КТ всего тела с ⁶⁸Ga-DOТА-TATE) - признаки высокодифференцированной (малоагрессивной в настоящее время по результатам ПЭТ-КТ всего тела с ⁶⁸Ga-DOТА-TATE) локализованной опухоли. По данным интраоперационной флуоресцентной диагностики результаты ПЭТ подтверждены и
35 уточнены - выявлена опухоль ПЖ с признаками относительно доброкачественного течения на момент вмешательства - наличие капсулы, накапливающей краситель, имеющей четкие границы с нормальной паренхимой ПЖ, без признаков метастазов. Все вышеописанные признаки позволили отнести опухоль к низкоагрессивной на момент выполнения вмешательства. Больной было выполнено органосохраняющее
40 малотравматичное вмешательство - лапароскопическая срединная резекция ПЖ, лимфодиссекция, наложение

панкреатогастроаностомоза. Морфологически подтверждена низкая агрессивность опухоли на момент операции. Экзо- и эндокринная секреция ПЖ, физиологические механизмы работы панкреатодуоденальной зоны сохранены. Пациентка практически
45 здорова после прохождения курса амбулаторной реабилитации.

ПРИМЕР 3.

Пациентка К., 60 лет, поступила в отделение оперативной хирургии РНЦРХТ 01.03.2019 г. с диагнозом: нефункционирующая НЭО головки-тела ПЖ. На момент

поступления жалобы на периодический дискомфорт в эпигастральной области, похудание на 5 кг.

Из анамнеза: считает себя больной с 2016 г, когда при плановом обследовании по данным УЗИ брюшной полости выявлено образование перешейка ПЖ. По данным МСКТ брюшной полости с внутривенным усилением от 15.06.2017 г, определялось образование, плохо накапливающее контраст до 17 мм, блокирующее главный панкреатический проток на уровне тела ПЖ, что сопровождалось атрофией тела и хвоста ПЖ. По месту жительства рекомендовано динамическое наблюдение. Ежегодно обследовалась. По данным очередного МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием от 18.01.19 отмечено увеличение образования перешейка ПЖ до 21 мм, признаки вирсунгэктазии. Рекомендовано оперативное лечение. Консультирована в РНЦ РХТ. По данным ПЭТ-КТ всего тела с фтордезоксиглюкозой, ^{18}F (^{18}F -ФДГ), выявлен метаболически-неактивный гиподенсный участок в области перешейка ПЖ. Признаки панкреатической гипертензии, Вирсунгов проток дистальнее образования до 6 мм (на уровне головки 2 мм).

Больная госпитализирована в клинику РНЦРХТ 01.03.2019 г.

При поступлении: Онкомаркеры СА19-9, РЭА, Серотонин - не повышены.

Хромогрaнин А - 95 (N<100) выполнено ПЭТ-КТ всего тела с Ga^{68} -DOTATATE, по результатам которого выявлены признаки высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли перешейка ПЖ, размерами до 21 мм, которая активно накапливала РФП (SUV=26). Учитывая увеличение размеров образования в динамике, потенциальную биологическую агрессивность новообразования, протоковую гипертензию и атрофию ПЖ на фоне опухоли пациентке было предложено оперативное лечение - лапароскопию, мобилизацию ПЖ, интраоперационную флуоресцентную диагностику, удаление опухоли перешейка ПЖ с сохранением здоровой паренхимы ПЖ.

05.03.2019 г. - Операция. Лапароскопия. Разделение сращений. Ревизия брюшной полости. Мобилизация панкреатодуоденального комплекса ПЖ, флуоресцентная диагностика. Срединная резекция, резекция головки, крючковидного отростка ПЖ. Лимфодиссекция. Наложение панкреатогastroаностомоза. Дренирование брюшной полости.

Интраоперационно: в перешейке ПЖ неотчетливо визуализируется опухолевая ткань с инфильтрацией прилежащей клетчатки, 20 мм в диам., плотная, умеренноподвижная. Дистальнее образования тело и хвост визуализированы, атрофированы. Проксимальнее мобилизованы головка и крючковидный отросток с удалением лимфатических узлов, лимфодиссекция в области дистальных отделов чревного ствола, проксимальных селезеночной и общей печеночной артерий. Других патологических образований не обнаружено. Введено внутривенно болюсно 12.5 мг ИЦЗ. После 45 сек. неоднородно контрастировалась паренхима железы с опухолью в области перешейка, имеющей капсулу, четкую границу с окружающей паренхимой. Отмечено неоднородное накопление красителя в области головки до 3-4 мм, крючковидного отростка 3 мм в диам. При дальнейшей инфракрасной визуализации отмечено длительное накопление (более 30 минут) красителя в опухоли - в головке ПЖ на уровне gastroduodenальной артерии 3-4 мм, задержка красителя в области крючковидного отростка диам. 3 мм. Остальная часть головки, тела и хвоста краситель на 25-30 минуте после введения его не накапливали. Выполнена резекция головки ПЖ на 1 см проксимальнее уровня «задержки» красителя, выполнена резекция крючковидного отростка с новообразованием. Тело ПЖ дистальнее опухоли перешейка на 2-3 см мобилизовано,

где пересечено гармоническим скальпелем - препарат удален - края резекции на срочное гистологическое исследование - ответ - без опухолевых элементов. Наложено гастропанкреатикоаностомоз узловыми швами.

Продолжительность операции 370 минут.

5 Гистологическое исследование удаленного препарата - НЭО ПЖ. Лимфатические узлы без опухоли.

Иммуногистохимическое исследование опухолей перешейка, головки, крючковидного отростка - клетки опухоли позитивны на Хромогранин А, Синаптофизин, CD 56, CK PAN, индекс пролиферации ki-67-1-2%. Заключение: НЭО, grade 1-2, ki-67 1-2%.

10 В течение пяти дней после операции проводилась инфузионная, антисекреторная, противовоспалительная, симптоматическая терапия.

Послеоперационный период гладкий. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

15 Больная выписана 14.03.2019 г. в удовлетворительном состоянии, с жалобами на умеренные боли в послеоперационной ране без признаков ферментативной недостаточности, нарушения углеводного обмена, сахарного диабета.

20 Заключение: пациентка 3 года наблюдалась по месту жительства по поводу новообразования ПЖ. В связи с жалобами больной в марте 2019 г. выполнено ПЭТ-КТ всего тела с Ga⁶⁸-DOTA-TATE, результаты которого послужили поводом для выполнения органосохраняющей лапароскопической операции - удаления опухоли ПЖ. Данные интраоперационной флуоресцентной диагностики позволили дополнительно обнаружить и удалить 2 небольших НЭО (до 3-4 мм в диам.). Основываясь на результатах интраоперационной ИЦЗ диагностики, мы предположили, что все опухоли имеют похожую потенциальную биологическую агрессивность, поэтому
25 выполнили удаление НЭО с сохранением здоровой паренхимы ПЖ. На момент выписки пациентка считает себя практически здоровой.

30 К настоящему времени предлагаемы способом проведено 7 оперативных вмешательств, все больные в удовлетворительном состоянии выписаны из клиники на 7-е - 21-е сутки после операции.

Предлагаемый способ по сравнению с известными, имеет ряд существенных преимуществ, основным из которых является снижение травматичности (органосохраняющая операция).

35 Способ разработан в хирургическом отделении №2 ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» и к настоящему времени прошел клиническую апробацию у 7 пациентов с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

40 Способ лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы малого размера, включающий лапароскопическую мобилизацию поджелудочной железы (ПЖ), во время которой внутривенно болюсно вводят краситель индоциан зеленый (ИЦЗ), по степени накопления его в опухоли в инфракрасном режиме диагностируют нейроэндокринные опухоли (НЭО) в теле и хвосте ПЖ, после чего осуществляют хирургическое вмешательство, отличающийся тем, что до операции выполняют позитронно-
45 эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) с Ga⁶⁸ - DOTATATE, краситель ИЦЗ во время лапароскопического вмешательства вводят однократно, оценивая степень контрастирования всех отделов ПЖ, включая крючковидный отросток, выявляют в них наличие или отсутствие НЭО с капсулой, уточняют локализацию опухолей, их метастазирование и расположение в ПЖ, а хирургическое вмешательство с учетом

выявленных данных выполняют в виде органосохраняющей операции.

5

10

15

20

25

30

35

40

45