

## ДАЙДЖЕСТ

### Клинико-патологические характеристики и клинические исходы различных гистологических типов рака поджелудочной железы в крупной серии случаев из Центральной Европы

Рак поджелудочной железы – неоднородное заболевание в отношении гистологических и молекулярных подтипов. **Целью** исследования было оценить прогностическое влияние различных гистологических подтипов этой неоплазии на опухольспецифическую выживаемость (ОСВ) в крупной серии случаев из Центральной Европы.

**Методы.** Ретроспективно проанализированы истории болезни 400 больных раком поджелудочной железы, получавших лечение в одном клиническом центре Австрии в период с 2004 по 2010 год. Анализировали связь гистологического подтипа и таких параметров, как стадия опухоли, степень дифференциации, уровень противоопухолевых маркеров раково-эмбрионального антигена и СА19-9 на момент установления диагноза. ОСВ рассчитывали по методу Каплана-Мейера, влияние каждого параметра на ОСВ оценивали в одномерных и многомерной пропорциональных моделях Кокса.

**Результаты.** По сравнению с соответствующим показателем при нейроэндокринных опухолях выживаемость при дуктальной аденокарциноме и ацинарных гистологических подтипах была значительно короче ( $p < 0,001$ ). У пациентов с дуктальной аденокарциномой и у больных с муцинозной некистозной аденокарциномой (гистологический вариант дуктальной аденокарциномы) разница в выживаемости отсутствовала ( $p = 0,7$ ). Многомерный анализ показал, что дуктальная аденокарцинома (относительный риск – ОР – 3,1; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,6–6,1;  $p = 0,001$ ) и ацинарная карцинома (ОР 3,2; 95% ДИ 1,3–8,5;  $p = 0,016$ ) были независимыми предикторами ОСВ.

**Выводы.** Основные гистологические подтипы рака поджелудочной железы оказывают значимое влияние на ОСВ, что подчеркивает необходимость рутинного гистологического исследования при индивидуальной оценке риска. Выделение муцинозной некистозной аденокарциномы как отдельного подтипа дуктальной аденокарциномы не целесообразно.

Stotz M., Eisner F., Szkandera J. et al. Clinico-pathological characteristics and clinical outcome of different histological types of pancreatic cancer in a large Middle European series. J Clin Pathol. Опубликовано онлайн 8 июня 2013 г.

### Пр проспективное исследование эверолимуса и темозоломида у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы поздних стадий

У пациентов с панкреатическими нейроэндокринными опухолями (ПНЭО) эверолимус и темозоломид эффективны при назначении в монотерапии. **Целью** настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность комбинации этих препаратов у больных ПНЭО поздних стадий.

**Методы.** Пациенты получали темозоломид в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 7-й день и с 15-го по 21-й день в комбинации с эверолимусом ежедневно на протяжении всех 28 дней цикла. В I группе темозоломид назначали с эверолимусом в дозе 5 мг/сут. После подтверждения безопасности в этой группе в последующем пациенты II группы получали темозоломид + эверолимус в дозе 10 мг/сут. Лечение эверолимусом продолжали не более 6 мес. У пациентов оценивали токсичность лечения, радиологический и биохимический ответ, а также выживаемость.

**Результаты.** В целом было включено 43 пациента, в т. ч. 7 больных в I группу и 36 – во II группу. Терапия ассоциировалась с уже известными побочными эффектами каждого препарата, при этом синергическая токсичность не проявлялась. Из 40 больных у 16 (40%) наблюдался частичный ответ. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15,4 мес. Медиана общей выживаемости не достигнута.

**Выводы.** Темозоломид и эверолимус можно безопасно назначать больным с ПНЭО поздних стадий, и данная комбинация проявляет высокую противоопухолевую активность. Целесообразно проведение дальнейших исследований для сравнения комбинированного лечения и назначения темозоломида или эверолимуса в монотерапии.

Chan J.A., Blaszkowsky L., Stuart K. et al. A prospective, phase 1/2 study of everolimus and temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor. Cancer. Опубликовано онлайн 3 июня 2013 г.

### Клиническая значимость случайно выявленной панкреатической интраэпителиальной неоплазии

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) предположительно является предраковым состоянием и предшествует развитию дуктальной аденокарциномы.

**Целью** исследования было изучить взаимосвязь между инцидентальной ПИН, случайно диагностированной после резекции неаденокарциномных опухолей, и развитием метастазной дуктальной аденокарциномы в оставшейся ткани поджелудочной железы.

**Методы.** Ретроспективно проанализированы клинико-патологические данные пациентов, перенесших панкреатэктомию в период 2000–2010 гг. Интрадуктальные папиллярные муцинозные очаги исключались. Оценивали все доступные данные послеоперационной визуализации и клинического наблюдения. Риск развития дуктальной аденокарциномы определяли у пациентов, наблюдавшихся не менее 6 мес.

**Результаты.** Всего в анализ включили 584 пациента. Средний возраст составил 59 лет (от 10 до 85 лет), женщин было 58%. Наиболее частыми показаниями для резекции были серозные кистозные опухоли (17%), панкреатические нейроэндокринные опухоли (38%), метастазы опухолей экстрапанкреатической локализации (9%) и муцинозные кистозные опухоли (7%). ПИН была выявлена у 153 (26%) пациентов. У большинства из них была ПИН-1 и ПИН-2 (50 и 41% соответственно), у 8% имела место ПИН-3. Из 506 (87%) больных с достаточным периодом наблюдения (в среднем 3,7 года; от 0,5 до 12,6 года) у 1 (0,2%) пациента с ПИН, выявленной на момент первичной резекции, в оставшейся ткани поджелудочной железы развился рак. Это произошло через 4,4 года после дистальной панкреатэктомии при ПИН-1В. Ни у одного пациента с ПИН-3 рак на протяжении наблюдения не развился.

**Выводы.** ПИН была диагностирована у 26% пациентов, перенесших резекцию по поводу неаденокарциномных опухолей поджелудочной железы. Наличие ПИН любой степени не повышало риска развития метастазного рака в оставшейся ткани железы.

Konstantinidis I.T., Vinuela E.F., Tang L.H. et al. Incidentally Discovered Pancreatic Intraepithelial Neoplasia: What Is Its Clinical Significance? Ann Surg Oncol. Опубликовано онлайн 8 июня 2013 г.

### Точность определения стадии нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы с помощью МРТ и визуальные характеристики опухоли в зависимости от степени дифференциации

**Цель** исследования – оценить точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в определении стадии ПНЭО и изучить корреляцию визуальных данных со степенью дифференциации опухоли.

**Методы.** Участие приняли 39 пациентов с ПНЭО G1 (n=24), ПНЭО G2 (n=12) и панкреатической нейроэндокринной карциномой (ПНЭК) (n=3). Перед операцией всем больным была проведена МРТ. Два радиолога ретроспективно оценивали такие МРТ-данные, как края опухоли, интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях, паттерн контрастирования, дегенеративные изменения, дилатация протоков, коэффициент видимой диффузии (КВД). Радиологи также определяли размеры опухоли, T- и N-стадию. Статистический анализ проводили с помощью теста  $\chi^2$ , ROC-анализа и точного теста Фишера.

**Результаты.** Специфическими признаками ПНЭК и ПНЭО G2 были неровные края опухоли ( $p = 0,001$ ) и сниженная интенсивность сигнала в венозную и отсроченную фазы ( $p = 0,016$ ). КВД значительно различался при ПНЭО G1 и ПНЭО G2 ( $p = 0,007$ ). Показатель Az для дифференциации ПНЭО G1 от G2 составил 0,743, чувствительность и специфичность оценивались в 70 и 86% соответственно. Точность определения T-стадии двумя радиологами составила 77% (n=30) и 85% (n=33), N-стадии – 92% (n=36) и 87% (n=34).

**Выводы.** Неровные края и сниженная интенсивность сигнала в венозную и отсроченную фазы являются характерными признаками низкодифференцированных ПНЭО, при этом КВД помогает дифференцировать ПНЭО G1 от G2. МРТ с высокой точностью позволяет определить T- и N-стадию перед операцией. Размеры опухоли и T-стадия проявляют сильную зависимость от степени дифференциации опухоли.

Kim J.H., Eun H.W., Kim Y.J. et al. Staging accuracy of MR for pancreatic neuroendocrine tumor and imaging findings according to the tumor grade. Abdom Imaging. Опубликовано онлайн 2 июня 2013 г.

### Клиническая значимость хромогранина А плазмы при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

Хромогранин А (ХГА) широко используется в качестве иммуногистохимического маркера нейроэндокринных опухолей, но также может определяться в плазме. **Целью** исследования было оценить клиническую значимость ХГА плазмы у пациентов с ПНЭО.

**Методы.** Плазменный уровень ХГА определили у 44 больных, перенесших хирургическую резекцию по поводу ПНЭО в период 2009–2011 гг. Анализировали пороговое значение ХГА для диагностики ПНЭО и взаимосвязь между ХГА и клинико-патологическими параметрами.

**Результаты.** У 26 пациентов были ПНЭО и у 18 больных – другие заболевания поджелудочной железы. С помощью ROC-анализа было установлено, что пороговое значение ХГА для установления диагноза ПНЭО составляет 60,6 нг/мл при чувствительности и специфичности 77 и 56% соответственно, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,679. Среди пациентов с ПНЭО чувствительность и специфичность в диагностике метастазов составили 100 и 90% соответственно при пороговом значении ХГА 156,5 нг/мл (AUC 0,958). В отличие от размеров опухоли высокий индекс Ki-67 (160,8 vs 62,1 нг/мл;  $p = 0,001$ ) и высокий митотический индекс (173,5 vs 74,6 нг/мл;  $p = 0,044$ ) достоверно коррелировали с уровнем ХГА в плазме.

**Выводы.** ХГА плазмы имеет низкую значимость в диагностике ПНЭО. Однако у пациентов с ПНЭО высокие уровни ХГА (>156,5 нг/мл) позволяют предсказывать наличие метастазов. Плазменные уровни ХГА статически значимо коррелируют с индексом Ki-67 и митотическим индексом – известными прогностическими параметрами при ПНЭО.

Paik W.H., Ryu J.K., Song B.J. et al. Clinical usefulness of plasma chromogranin a in pancreatic neuroendocrine neoplasm. J Korean Med Sci. 2013. 28 (5): 750-754.

### Панкреатические хирургические вмешательства с реконструкцией сосудов у пациентов с местнораспространенными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы

ПНЭО – редко встречающиеся опухоли, характеризующиеся лучшим прогнозом по сравнению с большинством злокачественных опухолей поджелудочной железы. Рациональность хирургического лечения ПНЭО поздних стадий остается спорной, при этом роль реконструкции сосудов у таких пациентов практически не изучалась. **Целью** настоящего исследования было оценить осуществимость и исходы панкреатической резекции с реконструкцией сосудов (ПРРС) у пациентов с местнораспространенными ПНЭО.

**Методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с ПНЭО, перенесших ПРРС в одном клиническом центре. Кроме того, проанализированы литературные источники по соответствующей тематике.

**Результаты.** Идентифицировано 7 пациентов, подвергшихся ПРРС по поводу местнораспространенной ПНЭО. У 4 больных на момент хирургического вмешательства присутствовали метастазы в печени. Послеоперационные осложнения развились у 4 пациентов (смертельных исходов не было). Медиана наблюдения составила 21 мес (от 3 до 58 мес). У 3 пациентов отмечена ремиссия заболевания после наблюдения 58, 42 и 3 мес соответственно. Один больной умер через 35 мес после операции вследствие прогрессирования опухолевого процесса. У остальных трех пациентов заболевание прогрессировало через 21, 9 и 4 мес после операции.

**Выводы.** У пациентов с ПНЭО поздних стадий резекция поджелудочной железы с реконструкцией сосудов является эффективным и безопасным методом лечения.

Haugvik S.P., Labori K.J., Waage A. et al. Pancreatic surgery with vascular reconstruction in patients with locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. J Gastrointest Surg. 2013. 17 (7): 1224-1232.

Подготовил **Алексей Терещенко**