



О. Ю. Усенко,  
М. Ю. Ничитайло,  
А. В. Скумс, В. П. Шкарбан

Національний інститут  
хірургії та трансплантології  
ім. О. О. Шалімова НАМН  
України, м. Київ

© Колектив авторів

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НЕФУНКЦІОНУЮЧИХ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

**Резюме.** Представлено результати хірургічного лікування 92 хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами (НЕП) підшлункової залози (ПЗ) за період з 2004 по 2014 р. Найбільш чисельними операціями були стандартні резекційні втручання на ПЗ, панкреатодуоденальну резекцію (ПДР) виконали у 22 (22,7 %) пацієнтів, дистальну резекцію підшлункової залози зі спленектомією виконали у 24 (24,7 %), лапароскопічну дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією – у 6 (6,2 %). Органозберігаючи операції виконали у 17 (17,5 %) пацієнтів з НЕП ПЗ. При розповсюджених формах НЕП ПЗ виконували мультівісцеральні резекції у 7 (7,2 %) пацієнтів. Загальна 3-річна виживаність склала – 67,7 %, 5-річна виживаність – 56,5 %.

**Ключові слова:** нейроендокринна пухлина, резекція підшлункової залози, панкреатодуоденальна резекція.

### Вступ

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози складають від 2 до 4 % від загальної кількості всіх пухлин ПЗ. За клінічною картиною вони поділяються на гормональноактивні, що продукують надмірну кількість специфічних гормонів та нефункціонуючі пухлини. За останнє десятиріччя спостерігається збільшення частки нефункціонуючих пухлин, що на теперішній час складають 55-60 % від всіх НЕП ПЗ [2, 6].

Діагноз нефункціонуючої нейроендокринної пухлини підшлункової залози в більшості випадків встановлюється в післяопераційному періоді, при патоморфологічному дослідженні резекційного матеріалу. Однак незважаючи на відсутність специфічної клінічної картини даних пухлин, на теперішній час існує ряд досліджень, що вказують на ефективну верифікацію діагнозу на доопераційному етапі, що дозволяє вибрати оптимальний метод та об'єм хірургічного втручання для кожного конкретного пацієнта [2, 3].

Найбільш ефективним лікуванням НЕП ПЗ, як і при всій онкологічній патології ПЗ є хірургічний метод. У той же час більш сприятливий прогноз захворювання, у порівнянні з протоковими аденокарциномами ПЗ, дозволяє розширити покази до хірургічного лікування та виконувати органозберігаючі оперативні втручання [1, 4, 5].

### Матеріали та методи досліджень

В Національному інституті хірургії та трансплантології з 2004 по 2014 роки знаходились на лікуванні 154 пацієнта з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, нефунк-

ціонуючі пухлини було діагностовано у 92 пацієнтів (59,7 %).

Алгоритм обстеження включав ультрасонографію органів черевної порожнини, мультidetекторну спіральну комп'ютерну томографію, магнітнорезонансну томографію, ендоскопічну ультрасонографію, що дозволило візуалізувати первинну пухлину у 100 % пацієнтів, у 6 (6,5 %) з них виявити синхронні метастази в печінку, у 3 (3,3 %) пацієнтів діагностувати множинне ураження підшлункової залози. При підозрі на нейроендокринну природу пухлини з метою більш точної діагностики, виявлення пухлин дрібних розмірів та/або метастатичного ураження лімфатичних вузлів та інших органів використовували сцинтиграфію соматостатинових рецепторів та позитронно-емісійну томографію зі специфічними до нейроендокринних пухлин трейсерами. Лабораторне дослідження крім загальноприйнятих методів включало визначення рівня хромограніну А сироватки крові, що є специфічним маркером нейроендокринних пухлин та достовірним показником ефективності лікування.

З метою встановлення остаточного діагнозу всім пацієнтам виконували патоморфологічне дослідження резекційного матеріалу з обов'язковим виконанням імуногістохімічного дослідження та визначенням проліферативної активності пухлини, що дозволило провести диференціювання нейроендокринних пухлин згідно сучасної класифікації, визначити прогноз захворювання та доцільність подальшого специфічного лікування.

Хірургічна тактика залежала від локалізації пухлини, розміру та розповсюдження процесу. Ми виконували, як класичні резекції під-



шлункової залози (ПДР, дистальна резекція ПЗ), так і органозберігаючи оперативні втручання (енуклеація пухлини, локальна резекція ПЗ, центральна резекція ПЗ). Останнім часом при НЕП ПЗ ми активно впроваджуємо лапароскопічні оперативні втручання на ПЗ.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за результатами загальної специфічної виживаності пацієнтів у віддалені терміни лікування, що визначали за методом Каплан-Маєр.

### Результати досліджень та їх обговорення

Усі пацієнти з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози включені в наше дослідження були прооперовані, троє пацієнтів за час дослідження перенесли дві операції та один пацієнт три операції з приводу основного захворювання.

При нефункціонуючих НЕП ПЗ, на відміну від гормональноактивних пухлин, переважали класичні резекційні операції на ПЗ (табл. 1).

Таблиця

Характер оперативних втручань у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ

Характер оперативних втручань	Кількість операцій	
	абс.	отн., %
Енуклеація пухлини	4	4,1
Локальна резекція ПЗ	6	6,2
Центральна резекція ПЗ	6	6,2
Лапароскопічна центральна резекція ПЗ	1	1,0
ПДР	22	22,7
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія	24	24,7
Дистальна резекція ПЗ	3	3,1
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, енуклеація пухлини	1	1,0
Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ, спленектомія	6	6,2
Мультивісцеральні резекції	7	7,2
Резекція печінки	8	8,2
Паліативні операції	5	5,2
Лапаротомія/лапароскопія, біопсія	4	4,1
Всього	97	100

Панкреатодуоденальну резекцію було виконано у 22 (22,7 %) пацієнтів. У 14 (14,4 %) в класичному варіанті (операція Whipple), у 3 (3,1 %) пацієнтів виконали пілорусзберігаючу ПДР. У 5 (5,6 %) хворих у зв'язку з інвазією пухлини в магістральні судини, ПДР виконали з резекцією та пластиком судин, у 4 пацієнтів з резекцією вен мезентерико-портального басейну та в одному випадку з резекцією загальної печінкової артерії.

Дистальну резекцію підшлункової залози зі спленектомією виконали у 24 (24,7 %) пацієнтів, у 3 (3,1 %) пацієнтів дану операцію виконали зі збереженням селезінки. Лапароскопічну дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією ви-

конали у 6 (6,2 %) хворих. Умовами виконання лапароскопічних резекцій ПЗ є чітко визначена локалізація пухлини, відсутність ознак інвазії пухлини в судини та сусідні органи, в той же час відношення пухлини до головної панкреатичної протоки при виконанні лапароскопічної резекції підшлункової залози є не принциповим.

Важливим моментом ефективного хірургічного лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози є точна топічна діагностика, що пов'язано з можливістю множинного ураження ПЗ. У 3 (3,3 %) пацієнтів з НЕП ПЗ було виявлено декілька новоутворень в ПЗ, що однак не вплинуло негативно на результат хірургічного лікування. У 1 (1,0 %) хворого виконали дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією та енуклеацію пухлини з ділянки головки ПЗ, у 2 (2,1 %) пацієнтів – субтотальну лівосторонню резекцію підшлункової залози зі спленектомією.

Органозберігаючи оперативні втручання ми виконали у 17 (17,5 %) пацієнтів з НЕП ПЗ. Енуклеацію пухлини у 4 пацієнтів (4,1 %), у 6 (6,2 %) хворих виконали локальну резекцію підшлункової залози, у 7 (7,2 %) – центральну резекцію ПЗ, у одного з них в лапароскопічному варіанті.

У 9 (9,3 %) хворих виконано паліативні та експлоративні операції у зв'язку з неоперабельністю пухлини.

У 18 (19,6 %) пацієнтів з НЕП ПЗ було виявлено метастатичне ураження печінки, у 6 (6,5 %) хворих на момент первинного звернення були виявлені, крім первинної пухлини ПЗ, синхронні метастази печінки, всі дані пацієнти після ретельного дообстеження та верифікації діагнозу були прооперовані. У 3 (3,1 %) хворих виконано ПДР у поєднанні з резекцією печінки, у 2 (2,1 %) пацієнтів дистальна резекція ПЗ, з резекцією печінки та радіочастотною абляцією метастазу (1 пацієнт). Один хворий мав резектабельну пухлину хвоста підшлункової залози та множинне білобарне метастатичне ураження печінки, після декількох курсів неоад'ювантної хіміотерапії з позитивним ефектом, пацієнту виконали дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією та продовжили хіміотерапію. У 12 (13,0 %) пацієнтів виявлено метастатичні метастази НЕП ПЗ в печінку, 7 з них було прооперовано повторно, один пацієнт за час дослідження переніс три операції на печінці з приводу її метастатичного ураження.

Післяопераційні ускладнення ми спостерігали у 23,9 % пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, структура ускладнень аналогічна до таких операцій на підшлунковій залозі при всій онкологічній патології, найбільш частим ускладненням є зовнішня панкреатична нор-

ця, яку ми спостерігали у 10 (10,9 %) пацієнтів. Загальна післяопераційна летальність в нашому дослідженні склала 2,2 % (2 хворих).

Віддалені результати лікування оцінили у 62 (67,4 %) хворих з нефункціонуючими НЕП ПЗ. Середній термін спостереження склав 37,4 (7-110) міс. Розрахункова медіана виживаності у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ склала 76 місяців, загальне 3-річне виживання – 67,7 %, 5-річне виживання – 56,5 % (рис. 1). З метою більш достовірної оцінки рівня виживаності пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, ми провели розрахунок даного показника в залежності від ступеня злоякісності пухлини, у відповідності з класифікацією ВОЗ (2010). За даними проведеного аналізу виявлено статистично достовірну різницю показників трирічної та п'ятирічної виживаності у пацієнтів всіх трьох груп ( $\chi^2=37,3$ ,  $p=0,0001$ ). У пацієнтів з нейроендокринними пухлинами G1 3-річна виживаність склала 94,6 %, 5-річна - 89,2 %, при нейроендокринних пухлинах G2 дані показники були дещо нижчі та склали відповідно 78,4 % та 66,7 %, групу з найгіршими результатами склали пацієнти з нейроендокринними карциномами G3, з відповідними показниками 38,9 % та 22,2 %, (рис. 2).

**Висновки**

Таким чином точна доопераційна діагностика нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози є важливим аспектом вибору оптимального методу лікування. Діагностичний алгоритм при підозрі на нейроендокринну природу пухлини крім загальноприйнятих методів обстеження повинен бути

доповнений специфічними методами лабораторного та інструментального обстеження, що сприяють верифікації діагнозу на доопераційному етапі та вибору оптимального методу хірургічного втручання.

Перевагами виконання органозберігаючих оперативних втручань у пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози є максимальне збереження функції органу, однак виконання даних операцій можливо лише при верифікованому діагнозі та відсутності будь-яких ознак злоякісності пухлини. У більшості пацієнтів в нашому дослідженні ми віддавали переваги класичним резекція ПЗ. Виконання лапароскопічних оперативних втручань є безпечним та ефективним методом вибору при локалізованих формах нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Хірургічне лікування розповсюджених форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози покращує віддалені результати лікування, однак кожний випадок повинен оцінюватися індивідуально.

Аналіз віддалених результатів хірургічного лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози доводить високі показники специфічної виживаності пацієнтів при НЕП G1 та G2, в той же час нейроендокринні карциноми G3 мають найбільш несприятливий прогноз захворювання, а результати співставні з такими при протокових аденокарциномах ПЗ, що вказує на доцільність виконання стандартних резекційних втручань на ПЗ, з обов'язковою лімфодисекцією та пошуку додаткових специфічних методів лікування в післяопераційному періоді у таких пацієнтів.

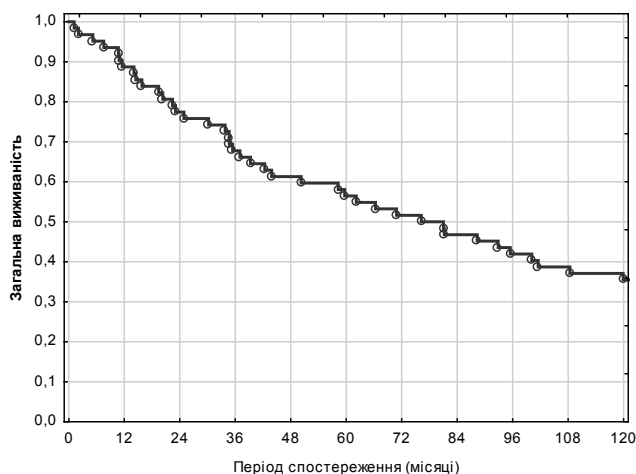


Рис. 1. Графік загальної виживаності пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ

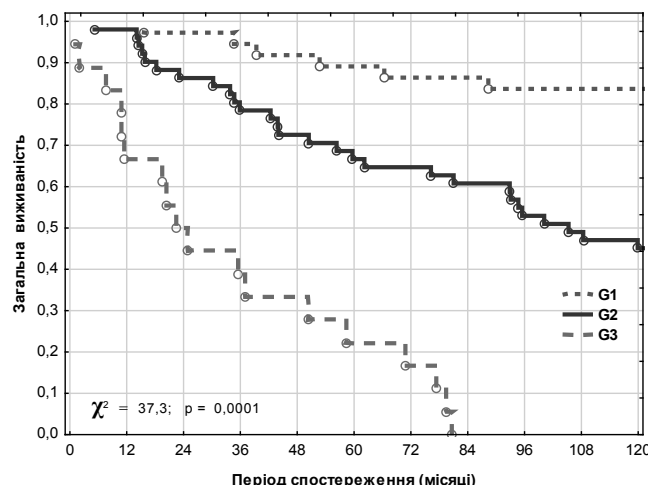


Рис. 2. Графік виживаності пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, в залежності від ступеня злоякісності



ЛИТЕРАТУРА

1. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections / T. Hackert, U. Hinz, S. Fritz [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* — 2011. — Vol. 396. — P. 1197-1203.
2. Mckenna L. R. Update on pancreatic neuroendocrine tumors / L. R. Mckenna, B. H. Edil // *Gland Surg.* — 2014. — Vol. 3. — P. 258-275.
3. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / K. Цберг, U. Knigge, D. Kwekkeboom [et al.] // *Annals of Oncology.* — 2012. — № 23. — P. 124-130.
4. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival / T. R. Halfdanarson, K. G. Rabe, J. Rubin [et al.] // *Ann Oncol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1727-1733.
5. Reappraisal of pancreatic enucleations: A single-center experience of 126 procedures / F. Faitot, S. Gaujoux, L. Barbier [et al.] // *Surgery.* — 2015. — Vol. 158. — P. 201-210.
6. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms / J. G. D'haese, C. Tosolini, G. O. Ceyhan [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 13893-13898.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ  
НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИХ  
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ  
ОПУХОЛЕЙ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А. Ю. Усенко,  
М. Е. Ничитайло,  
А. В. Скумс, В. П. Шкарбан*

**Резюме.** Представлено результаты хирургического лечения 92 пациентов с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) в период с 2004 по 2014 г. Наиболее частыми оперативными вмешательствами были стандартные резекционные операции на поджелудочной железе, панкреатодуоденальную резекцию выполнили у 22 (22,7 %) пациентов, дистальную резекцию поджелудочной железы со спленэктомией у 24 (24,7 %), лапароскопическую дистальную резекцию ПЖ со спленэктомией — у 6 (6,2 %). Органосохраняющие операции выполнили у 17 (17,5 %) пациентов. При распространенных формах НЭО ПЖ выполняли мультивисцеральные резекции у 7 (7,2 %) пациентов. Общая 3-летняя выживаемость составила — 67,7 %, 5-летняя выживаемость — 56,5 %.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль, резекция поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция.

MODERN ASPECTS OF  
SURGICAL TREATMENT  
OF NON-FUNCTIONING  
NEUROENDOCRINE  
TUMORS OF PANCREAS.

*O. Yu. Usenko,  
M. E. Nichitaylo,  
A. V. Skums, V. P. Shkarban*

**Summary.** The results of surgical treatment of 92 patients with non-functioning neuroendocrine tumors (NET) of the pancreas for the period from 2004 to 2014 were analyzed. The majority of procedures were standard for pancreatic surgery: pancreaticoduodenectomy in 22 (22,7 %) patients, distal resection of pancreas with splenectomy were performed in 24 (24,7 %), laparoscopic distal resection with splenectomy in 6 (6,2 %) patients. Organ preserving procedures were performed in 17 (17,5 %) patients with NET of pancreas. In advanced cases of pancreatic NET we performed multivisceral resections in 7 (7,2 %) patients. Overall 3- and 5-year survival were 67,7 % and 56,5 % accordingly.

**Key words:** neuroendocrine tumor, resection of the pancreas, pancreaticoduodenectomy.