

ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ



УДК 616.37–033.2–006.48–089

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНИХ НЕФУНКЦІОНУЮЧИХ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

В. П. Шкарбан

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

SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC NON-FUNCTIONING NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS

V. P. Shkarban

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Нейроендокринні пухлини (НЕП) ПЗ становлять 2 – 4% в структурі онкологічних захворювань органа [1].

За даними досліджень, прогноз захворювання та віддалені результати лікування пацієнтів з приводу НЕП ПЗ залежать від стадії процесу, ступеня диференціації пухлини (за рівнем Кі 67), умов виконання радикального оперативного втручання (R0 резекція).

На момент звернення по допомогу з приводу НЕП ПЗ у 30 – 55% пацієнтів виявляють віддалені метастази. Найбільш частим органом-мішенню метастазування НЕП, як і інших новоутворень ПЗ, є печінка. Лише у 10% таких пацієнтів виявляють резектабельні форми захворювання [2, 3].

Наявність метастазів НЕП ПЗ у печінці є важливою прогностичною ознакою зменшення показників виживання таких пацієнтів. На відміну від протокової аденокарциноми ПЗ, за якої метастатичне ураження печінки нівелює переваги хірургічного лікування, НЕП ПЗ більш "доброякісні", тому, незважаючи на поширення процесу, в тому числі метастатичне ураження печінки, адекватно проведене хірургічне лікування забезпечує достовірне покращення віддалених результатів [4].

Реферат

Представлений досвід хірургічного лікування 6 пацієнтів з приводу синхронних та 9 — метакронних метастазів нефункціонуючих нейроендокринних пухлин (НЕП) підшлункової залози (ПЗ) в печінці. У 14 (93,3%) пацієнтів виконано R0 резекцію. У 5 пацієнтів з приводу синхронних метастазів здійснене комбіноване втручання на ПЗ та печінці, в 1 — обмежилися видаленням первинної пухлини. З приводу синхронних метастазів у 8 пацієнтів виконана резекція печінки, в 1 — мультівісцеральна резекція. НЕП у стадії G2 діагностовані у 13 (86,7%) пацієнтів, нейроендокринна карцинома G3 — у 2 (13,3%). Показаннями до хірургічного лікування метастатичних НЕП ПЗ є резектабельні форми захворювання та поява метастазів не раніше ніж через 6 міс після першої операції.

Ключові слова: метастази нейроендокринної пухлини; резекція підшлункової залози; резекція печінки.

Abstract

Experience of surgical treatment of 6 patients for synchronous and 9 — metachronous metastases of non—functioning neuroendocrine pancreas tumors (NEPT) in the liver was presented. In 14 (93.3%) patients made R0 resection. In 5 patients due synchronous metastases the combination intervention on pancreas and liver was performed, in one — limited to the removal of the primary tumor. Regarding synchronous metastasis in 8 patients resection of the liver, in 1 — multivisceral resection was performed. NEPT G2 stage diagnosed in 13 (86.7%) patients, neuroendocrine carcinoma G3 — in 2 (13.3%). Indications for surgical treatment of metastatic NEPT is resectable forms of the disease and the appearance of metastases is not earlier than 6 months after the first operation.

Keywords: metastatic neuroendocrine tumors; pancreatic resection; liver resection.

У теперішній час лікування метастатичного ураження печінки за НЕП ПЗ базується на хірургічному підході, що включає анатомічну резекцію печінки, її атипову резекцію, ізольоване видалення метастазів, трансплантацію печінки та паліативні циторедуктивні втручання. Мініінвазивні методи абляції метастазів (радіочастотна абляція — РЧА

або лазеріндукована термотерапія) є паліативними, їх використання обмежене, також до паліативних методів належать різні види хіміо— та радіоемболізації [5].

У дослідженні узагальнений досвід хірургічного лікування поширених форм нефункціонуючих НЕП ПЗ за метастатичного ураження печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В період з 2004 по 2015 р. в клініці оперовані 154 пацієнта з приводу НЕП ПЗ, нефункціонуючі пухлини діагностовані у 92 (59,7%), у 15 (16,3%) з них (9 жінок і 6 чоловіків) виявлене метастатичне ураження печінки. У 6 (6,5%) пацієнтів відзначені синхронні метастази, у 9 (9,7%) — метакронні.

У дослідження включені лише пацієнти, яким з приводу метастатичних нефункціонуючих НЕП ПЗ було показано хірургічне лікування.

Метастатичне ураження печінки в усіх пацієнтів діагностоване за даними доопераційного обстеження, зокрема, при використанні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини — в 11 (73,3%), мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) — у 14 (93,3%), магніторезонансної томографії (МРТ) — у 7 (46,7%), сцинтиграфії рецепторів соматостатину (СРС) — в 1 (6,7%). За даними доопераційних методів обстеження оцінена резектабельність первинної пухлини і метастазів, розроблений попередній план оперативного втручання. У 9 (60%) пацієнтів проведено інтраопераційне УЗД, що дозволило здійснити точну топічну діагностику метастазів, визначити оптимальний обсяг операції. Діагноз підтверджений даними морфологічного дослідження матеріалу пухлини з обов'язковим виконанням імуногістохімічного аналізу з специфічними маркерами НЕП та визначенням рівня Кі 67.

Втручання на печінці включало атипичну резекцію та стандартну або розширену анатомічну резекцію печінки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 5 пацієнтів з приводу синхронних метастазів виконано резекцію ПЗ з первинною пухлиною та видалення метастазів у печінці. У 3 (20%) пацієнтів здійснено панкреатодуоденальну резекцію (ПДР) у поєднанні з резекцією печінки; у 3 (20%) — лівобічну резекцію ПЗ, у 2 з них — у поєднанні з втручанням на печінці,

в 1 — з резектабельною пухлиною хвоста ПЗ та білобарним множинним метастатичним ураженням печінки обмежилися виконанням дистальної резекції ПЗ з спленектомією без втручання на печінці. Цьому пацієнту раніше проведені декілька курсів хіміотерапії з позитивною відповіддю (зменшення пухлини та метастазів), направлений в клініку для виконання оперативного втручання з метою видалення первинного вогнища. Після оперативного втручання пацієнт повернувся до онкологічного стаціонару для подальшого проведення хіміотерапії.

У 9 пацієнтів з приводу метакронних метастазів НЕП ПЗ в печінці повторні оперативні втручання виконані у строки від 8 до 139 міс. Здійснювали переважно резекцію печінки в різних варіантах (у 8 пацієнтів), в 1 з локальним рецидивом пухлини, метастазами в печінці та правій наднирковій залозі виконана мультівісцеральна резекція.

За даними морфологічного дослідження, переважали НЕП у стадії G2 — у 13 (86,7%) пацієнтів, у 2 (13,3%) — діагностована нейроендокринна карцинома у стадії G3.

Характер і частота післяопераційних ускладнень були ідентичні таким при всіх операціях на печінці та ПЗ.

Тривалість спостереження становила від 7 до 68 міс, у середньому 21 міс. Рецидив захворювання у строки до 12 міс виник у 7 (46,7%) пацієнтів, до 24 міс — у 3 (20%), у 5 (33,3%) — рецидивів не було. Одному пацієнту за період дослідження здійснені 3 оперативні втручання на печінці з приводу метастазів НЕП ПЗ, через 12 міс після останнього втручання рецидив захворювання не виявлений.

За даними досліджень, присвячених хірургічному лікуванню метастазів НЕП ПЗ в печінці, відзначено достовірну різницю показників виживання пацієнтів, яким здійснено R0 резекцію, у порівнянні з такими після паліативних втручань та інших специфічних методів лікування [6 — 8].

В той же час, деякі автори на основі ретроспективної оцінки даних

SEER, що включала 600 пацієнтів з нефункціонуючими НЕП з метастазами в печінці, вказують на достовірно більші показники віддаленого виживання пацієнтів за нерезектабельних метастазів, у яких видалено первинну пухлину, у порівнянні з такими у пацієнтів, яким операцію не виконували (відповідно 4,8 та 1 рік, $p < 0,001$) [6].

З 15 пацієнтів R0 резекція виконана у 14 (93,3%), в 1 (6,7%) пацієнта з приводу синхронного білобарного метастатичного ураження печінки здійснено R1 резекцію.

Незважаючи на невелику кількість пацієнтів у нашому дослідженні для об'єктивної статистичної обробки віддалених результатів, встановлений позитивний результат хірургічного лікування у більшості з них, без чіткої залежності від обсягу хірургічного втручання на печінці.

Ми, як і більшість дослідників, вважаємо основним прогностичним фактором ефективності хірургічного лікування метастатичних НЕП ПЗ суворий відбір хворих. Найбільш важливими прогностичними факторами, що впливають на прогноз захворювання, є високий рівень Кі 67 (понад 20%), локально—поширені форми захворювання з метастазами в печінці та поява метастазів у строки до 6 міс після першої операції [9]. Наявність будь—якого з цих критеріїв є протипоказанням до хірургічного лікування, це підтверджують результати лікування 2 пацієнтів з нейроендокринною карциномою у стадії G3, включених у дослідження, в обох виник рецидив захворювання у строки до 6 міс після першої операції.

На підставі аналізу результатів сучасних досліджень провідних центрів, що займаються лікуванням НЕП, та попередніх результатів нашого дослідження, вважаємо використання агресивної хірургічної тактики лікування пацієнтів з приводу метастатичних НЕП ПЗ досить перспективним. Відбирати пацієнтів для виконання таких оперативних втручань слід на підставі аналізу даних анамнезу, результатів до— та інтраопераційного обстеження, обов'язкового визначення індексу проліфе-

рації пухлини (Ki 67 < 20%) та пріоритетного планування виконання R0 резекції. Питання щодо виконання R1 резекції з приводу НЕП ПЗ є дискусійним, потребує подаль-

шого вивчення. Хірургічний метод лікування метастазів НЕП ПЗ слід розглядати лише в комплексі з іншими сучасними методами лікування та застосовувати у спеціалізованих

центрах, з мультидисциплінарним підходом, що забезпечить достовірне покращення віддалених результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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.
2. Long term survival analysis of hepatectomy for neuroendocrine tumour liver metastases / T. T. Cheung, K. S. Chok, A. C. Chan [et al.] // *Sci. World J.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 1 — 7.
3. Diagnosis and prediction of neuroendocrine liver metastases: a protocol of six systematic reviews / S. Arigoni, S. Ignjatovic, P. Sager [et al.] // *JMIR Res. Protoc.* — 2014. — Vol. 3. — P. 25.
4. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study / D. J. Birnbaum, O. Turrini, L. Vigano [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 1000 — 1007.
5. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary / M. Pavel, E. Baudin, A. Couvelard [et al.] // *Neuroendocrinology.* — 2012. — Vol. 95. — P. 157 — 176.
6. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients / J. Franko, W. Feng, L. Yip [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2010. — Vol. 14. — P. 541 — 548.
7. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations / M. Lesurtel, V. Nagorney, D. F. Mazzaferro [et al.] // *HPB.* — 2015. — Vol. 17. — P. 17 — 22.
8. Surgical treatment and survival in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies / S. Bacchetti, S. Bertozzi, A. P. Londero [et al.] // *Int. J. Hepatol.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 1 — 8.
9. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis / F. M. Watzka, C. Fottner, M. Miederer [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2015. — Vol. 400. — P. 349 — 358.

