

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ
імені О. О. ШАЛІМОВА»**

ШКАРБАН ВІКТОР ПАВЛОВИЧ

УДК 616.37-006.4-089.819-089.12

**ОБГРУНТУВАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ З
НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.03 – хірургія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України

Науковий консультант:

доктор медичних наук професор **Ничитайло Михайло Юхимович**, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, відділ лапароскопічної хірургії та холелітіазу, завідувач

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук професор **Суходоля Анатолій Іванович**, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, факультет післядипломної освіти, декан

доктор медичних наук професор **Дронов Олексій Іванович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедра загальної хірургії № 1, завідувач

доктор медичних наук професор **Коваленко Андрій Євгенович**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», відділ хірургії ендокринних залоз, завідувач

Захист відбудеться «__» _____ 2016 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30).

Автореферат розісланий «__» _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Нейроендокринні пухлини органів травлення є досить рідкісною патологією, що зустрічається з частотою 2–5 випадків на 100 тис. населення (М. Е. Caplin, 2011; I. М. Modlin, 2013). Проте за останні 30 років виявлення даних пухлин збільшилось на 500%, що зумовлене, насамперед, стрімким розвитком діагностичних методів та покращенням їх можливостей (I. М. Modlin, 2010). Нейроендокринні пухлини підшлункової залози становлять 2–4% в структурі загальної онкологічної патології підшлункової залози, за даними сучасних досліджень, цей показник невпинно зростає. В останнє десятиріччя спостерігають не лише збільшення захворюваності нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, а й збільшення частоти виявлення нефункціонуючих нейроендокринних пухлин, що становлять, на теперішній час, 55–60% всіх нейроендокринних пухлин підшлункової залози (К. Е. Oberg, 2010; Т. Ito, 2015; М. Falconi, 2016; R. Garcia-Carbonero, 2016; А. Chiruvella, 2016).

Специфічні клінічні прояви гормональноактивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози дозволяють встановити попередній діагноз, проте, за даними літератури правильний діагноз встановлюють лише через 3–5 років від початку захворювання у 15–21% пацієнтів, а малі розміри таких пухлин значно утруднюють їх топічну діагностику (К. Vanderveen, 2010). В той же час, більшість нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози, на доопераційному етапі, розцінюють як протокові аденокарциноми, що зумовлює неадекватну тактику лікування хворих, виконання стандартних резекцій підшлункової залози за онкологічними принципами за наявності доброякісних нейроендокринних пухлин, відмову від виконання радикального оперативного втручання за поширених форм захворювання. Незважаючи на відсутність специфічних клінічних симптомів нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози, дослідники вказують на значні успіхи в доопераційній діагностиці цих пухлин та можливості верифікації діагнозу на доопераційному етапі, що потребує подальшого вивчення.

Найбільш ефективним методом лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози, як і інших онкологічних захворювань підшлункової залози, є хірургічний. В той же час, більш сприятливий прогноз перебігу захворювання за наявності нейроендокринної пухлини підшлункової залози, у порівнянні з таким за наявності аденокарциноми та інших злоякісних новоутворень підшлункової залози, дозволяє розширити показання до хірургічного лікування таких хворих, виконувати органозберігальні та лапароскопічні оперативні втручання (D. Hourafas, 2015). На теперішній час, не обґрунтовані показання та протипоказання до застосування цих методів, відсутні достовірні критерії вибору виду лапароскопічних операцій при даній патології.

Деякі дослідники вказують на покращення віддалених результатів хірургічного лікування поширених та метастатичних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Проте недостатня кількість пацієнтів у цих дослідженнях не дозволяє розробити чіткі критерії щодо виконання таких операцій.

В більшості клінік України, на теперішній час, діагноз нейроендокринної пухлини підшлункової залози майже у 100% випадків встановлюють після операції, за результатами гістологічного дослідження матеріалу, а сучасне імуногістохімічне дослідження, що дозволяє стратифікувати ці пухлини згідно сучасної класифікації та визначити подальшу лікувально-спостережну тактику, практично не виконують.

Все це свідчить про доцільність більш поглибленого вивчення проблеми нейроендокринних пухлин підшлункової залози, розробки та впровадження сучасного діагностично-лікувального моніторингу пацієнтів, що дозволить максимально точно встановлювати діагноз, визначати оптимальний вид і метод хірургічного втручання для кожного конкретного пацієнта, зменшити частоту найближчих незадовільних результатів, покращити віддалені результати лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до тематичного плану науково-дослідних робіт Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України і є фрагментом комплексних тем: «Розробити методи діагностики та лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози» (номер державної реєстрації 0111U002779), «Вивчити та обґрунтувати хірургічну тактику лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози» (номер державної реєстрації 0113U006512).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є покращення результатів хірургічного лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози шляхом впровадження оптимального діагностичного алгоритму, розробки нових та вдосконалення існуючих методів оперативних втручань з застосуванням мініінвазивних технологій, удосконалення періопераційного лікування.

Відповідно до поставленої мети сформульовані наступні **завдання** дослідження.

1. Провести аналіз причин несвоєчасної діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, визначити особливості їх клінічного перебігу залежно від типу пухлини та тривалості захворювання.

2. Оцінити діагностичні можливості методів обстеження хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози та розробити оптимальний діагностичний алгоритм.

3. Уточнити ультраструктурні та імуногістохімічні диференційно-діагностичні ознаки різних видів нейроендокринних пухлин підшлункової залози, визначити їх вплив на прогноз захворювання.

4. Розробити нові та вдосконалити існуючі методи оперативних втручань з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

5. Оцінити ефективність мініінвазивних оперативних втручань з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози, розробити показання до використання конкретного методу залежно від типу пухлини, її локалізації та стадії процесу.

6. Оцінити можливості хірургічних методів лікування поширених та рецидивних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози, довести перспективність їх застосування.

7. Визначити частоту, структуру та причини виникнення післяопераційних ускладнень у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози залежно від виду оперативного втручання, морфологічних та клінічних особливостей пухлини.

8. На основі уніваріантного та мультиваріантного аналізу визначити прогностичні фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, оцінити їх достовірність, розробити заходи профілактики.

9. Довести ефективність запропонованої тактики шляхом порівняльного аналізу результатів хірургічного лікування в залежності від морфологічної форми нейроендокринної пухлини підшлункової залози, її гормональної активності, поширення процесу, виду хірургічного втручання.

Об'єкт дослідження: нейроендокринні пухлини підшлункової залози.

Предмет дослідження: клінічні ознаки нейроендокринних пухлин підшлункової залози, можливості різних методів діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, найближчі та віддалені результати хірургічного лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози.

Методи дослідження: клініко–лабораторні, інструментальні методи (ультразвукове дослідження, мультidetекторна спіральна комп'ютерна томографія, магніторезонансна томографія, ендоскопічна ультрасонографія, сцинтиграфія рецепторів соматостатину, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі аналізу результатів комплексного обстеження хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози визначена інформативність специфічних лабораторних та інструментальних методів діагностики, на підставі цього створений сучасний діагностичний алгоритм комплексного обстеження пацієнтів при припущенні наявності гормональноактивних та нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

Проаналізовано ефективність морфологічних та імуногістохімічних методів обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози.

Визначені специфічні діагностичні ознаки для диференційної діагностики таких пухлин. На основі проведеного порівняльного аналізу даних пункційної біопсії та резекційного матеріалу пухлини визначено достовірність методу в діагностиці нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

Розроблені нові та вдосконалені існуючі методи оперативних втручань у пацієнтів з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози, що дозволило покращити найближчі та віддалені результати лікування. Визначені показання до використання конкретного виду оперативного втручання залежно від типу пухлини, гормональної активності та поширення процесу.

Оцінені можливості лапароскопічного лікування органічного гіперінсулінізму та ефективність лапароскопічних втручань за інших видів нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

Визначені прогностичні фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози та розроблені ефективні методи їх профілактики.

На основі проведеного мультиваріантного аналізу визначені незалежні прогностичні фактори впливу на показники безрецидивного виживання пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, на їх основі розроблено індивідуальну тактику хірургічного лікування пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення інформативності специфічних лабораторних та інструментальних досліджень дозволило покращити якість передопераційної діагностики у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Впровадження розробленого сучасного діагностичного алгоритму у пацієнтів при припущенні наявності нейроендокринних пухлин підшлункової залози та розробленої на його основі лікувальної тактики забезпечило покращення найближчих результатів хірургічного лікування пацієнтів, збільшення частоти виконання радикальних оперативних втручань з приводу нейроендокринних пухлин, покращення віддалених результатів.

Обґрунтування можливостей впровадження органозберігальних та нових мініінвазивних оперативних втручань у пацієнтів з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози, дозволило зменшити частоту ендо- та екзокринної недостатності підшлункової залози в післяопераційному періоді та зменшити тривалість реабілітації пацієнтів після операції.

Впровадження системного підходу до попередження ранніх післяопераційних ускладнень у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, забезпечило достовірне зменшення частоти виникнення післяопераційних ускладнень.

Розроблення та впровадження нових методів оперативних втручань дозволило зменшити частоту ранніх післяопераційних ускладнень, об'єм інтраопераційної крововтрати, покращити віддалені результати лікування.

Вперше в Україні виконані лапароскопічна енуклеація інсуліноми ПЗ та інші види лапароскопічних втручань у пацієнтів з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

Впровадження в клінічну практику оптимального діагностично-лікувального моніторингу пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, дозволило покращити доопераційну діагностику, вибрати оптимальний вид та метод оперативного втручання, покращити віддалені результати лікування.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Здобувач самостійно визначив мету і завдання дослідження, обрав методи дослідження, провів патентний пошук та аналіз літератури за темою роботи. Дисертант самостійно зібрав клінічний матеріал та проаналізував його з використанням сучасних методів статистичної обробки. Викладені в роботі дані отримані автором особисто. Дисертант брав участь у більшості оперативних втручань.

Здобувач особисто розробив та впровадив в клінічну практику нові методи оперативних втручань, що підтверджено патентами України на винахід.

Дисертант особисто розробив сучасну діагностично-лікувальну тактику у пацієнтів з підозрою про наявність нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

Автор проаналізував та теоретично узагальнив результати проведених досліджень, обґрунтував висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати дослідження викладені й обговорені на: 7 Annual ENETs Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease (Berlin, Germany, 2010); XXII з'їзді хірургів України (Вінниця, 2010); 8 Annual ENETs Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease (Lisbon, Portugal, 2011); 10 Annual ENETs Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease (Barcelona, Spain, 2013); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми клінічної хірургії» (Київ, 2013); XII Congress of the Association of Surgeons «Nicolae Anestiadi» from Republic of Moldova (Chisinau, Moldova, 2015); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2016); XIII З'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016).

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковані 42 наукові праці, в тому числі 23 – у вигляді статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 14 – у вигляді тез і доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних з'їздів, конгресів та конференцій. Отримані 4 патенти України на винахід. Видані методичні рекомендації для хірургів, інтернів та студентів старших курсів медичних університетів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 281 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, 6 розділів

власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 23 таблицею, 54 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 338 посилань, в тому числі 12 – кирилицею, 326 – латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. В роботі проведено аналіз результатів обстеження й лікування 154 хворих з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози (ПЗ). Хворі розділені на дві групи. У 107 хворих (основна група), яких лікували у 2008–2014 рр., використані запропоновані нами методи та алгоритми діагностики й лікування. У 47 хворих (група порівняння), яких лікували у 2004–2007 рр., використані загальноприйняті методи. Групи є невідбіркові та зіставні за віком, статтю пацієнтів і структурою захворювання.

В обох групах хворі поділені на дві підгрупи, відповідно гормональної активності пухлин, що зумовлене відмінностями клінічних проявів, діагностичної програми, тактикою хірургічного лікування пацієнтів з гормональноактивними (ГНЕП) та нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами (ННЕП) ПЗ (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл хворих з нейроендокринними пухлинами ПЗ
за гормональною активністю**

Рік	Характер пухлин		Разом
	ГНЕП ПЗ	ННЕП ПЗ	
2014 [*]	4	9	13
2013 [*]	6	10	16
2012 [*]	7	12	19
2011 [*]	9	7	16
2010 [*]	6	8	14
2009 [*]	8	9	17
2008 [*]	3	9	12
2007 ^{**}	6	8	14
2006 ^{**}	2	10	12
2005 ^{**}	4	4	8
2004 ^{**}	7	6	13
Загалом	62	92	154

Примітка. ^{*} – основна група (n – 107), ^{**} – група порівняння (n – 47)

Гормональноактивні пухлини представлені в основному інсулінпродукуючими пухлинами – у 58 (93,5%) пацієнтів, крім того, в основній групі – у 2 хворих виявлено гастриному, в 1 – ВІПому ПЗ, в групі порівняння в 1 пацієнта спостерігали гастриному ПЗ.

В обох групах хворих з нейроендокринними пухлинами ПЗ відзначали переважання жінок – 107 (69,5%), чоловіків було 47 (30,5%). Вік пацієнтів від 11 до 79 років, у середньому становив $44,9 \pm 14,7$ років. Найбільш чисельною була група жінок віком від 40 до 60 років (рис. 1).

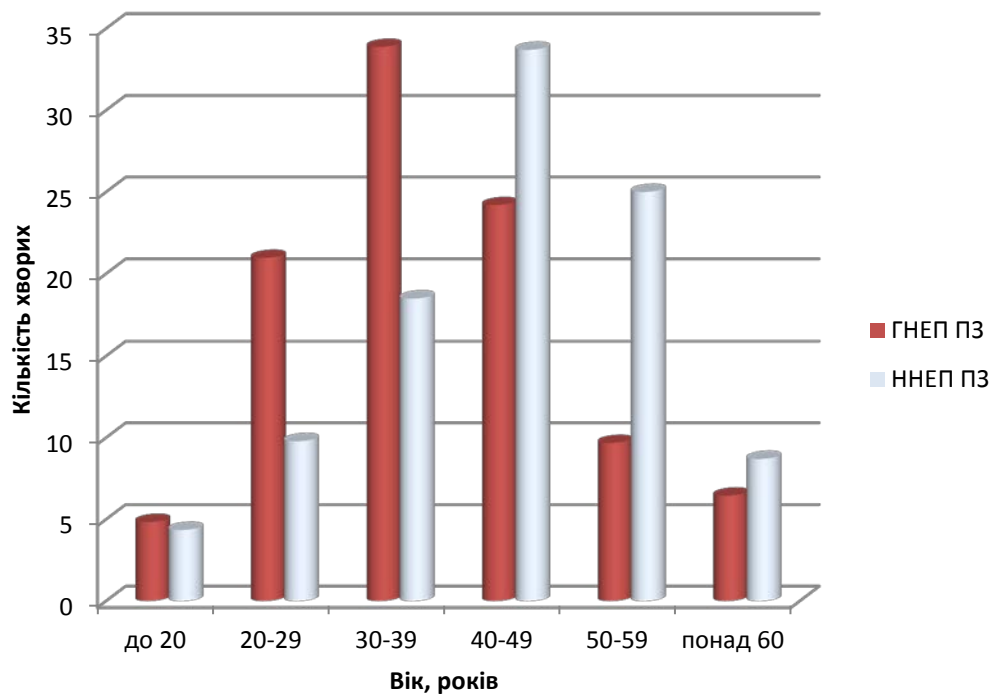


Рис. 1 Розподіл хворих з нейроендокринними пухлинами ПЗ за віком.

Гормональноактивні пухлини, зокрема інсуліному, що переважала у нашому дослідженні, як правило виявляли у пацієнтів віком від 30 до 50 років, нефункціонуючі нейроендокринні пухлини ПЗ – від 40 до 60 років. Також вікові особливості відзначали у хворих з множинними нейроендокринними пухлинами ПЗ, всі вони були віком до 40 років.

Локалізація пухлин в основній групі пацієнтів та групі порівняння не мала суттєвої різниці. ГНЕП ПЗ, в основній групі, локалізувалися переважно у хвості ПЗ – у 37,2% пацієнтів, у головці – у 25,6%, в тілі – у 18,6%, у гачкуватому відростку – у 7,0%; ННЕП ПЗ локалізувалися у головці ПЗ – у 45,3% спостережень, у хвості – у 26,6%, тілі – у 20,3%, гачкуватому відростку – у 3,1%. Множинна локалізація пухлини, в основній групі, діагностована у 3 (7,0%) пацієнтів з ГНЕП та у 3 (4,7%) – з ННЕП ПЗ.

Клінічне обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ включало ретельний аналіз анамнезу захворювання, сімейного анамнезу, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Аналіз даних щодо тривалості хвороби у пацієнтів за наявності органічного гіперінсулінізму свідчив, що правильний діагноз у строки 6 міс від появи перших клінічних симптомів встановлений лише у 30,6% пацієнтів, до 1 року – у 33,9%, до 3 років – у 19,3%, до 5 років – у 8,2%, до 10 років – у 4,8%, понад 10 років – у 2 (3,2%) пацієнтів.

Клінічні ознаки захворювання залежали від гормональної активності пухлини та зумовлені гіперпродукцією специфічного гормону, або відсутні чи зумовлені місцевими проявами пухлинного росту за ННЕП ПЗ.

Лабораторні дослідження, крім загальноприйнятих методів за наявності гормональноактивних пухлин, включали визначення рівня специфічних гормонів та їх попередників у сироватці крові, зокрема інсуліну, проінсуліну, гастрину, вазоактивного інтестинального поліпептиду. При припущенні про наявність ННЕП ПЗ визначали рівень стандартних онкомаркерів - СА 19-9, раковомембріонального антигену та специфічного для нейроендокринних пухлин хромограніну А.

На доопераційному етапі пацієнтам з нейроендокринними пухлинами ПЗ виконували ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, езофагогастроуденофіброскопію, мультидетекторну спіральну комп'ютерну томографію (МСКТ), магніторезонансну томографію (МРТ), ендоскопічну ультрасонографію (ЕУС), ангіографію, сцинтиграфію рецепторів соматостатину, позитронно-емісійну комп'ютерну томографію (ПЕТ-КТ), додаткові дослідження з приводу супутніх захворювань та ускладнень.

Скрінінговим методом обстеження хворих при припущенні про наявність нейроендокринної пухлини ПЗ є УЗД органів черевної порожнини, яке проведене у всіх пацієнтів. За даними УЗД виявляли пухлину, оцінювали її будову, визначали її локалізацію та розміри. Визначали наявність видимих метастазів, збільшення лімфатичних вузлів, ускладнення з ураженням інших органів і систем: ознаки обтураційної жовтяниці, непрохідності дванадцятипалої кишки, тощо.

Прямою сонографічною ознакою пухлини ПЗ вважали наявність гіпоехогенної або анехогенної ділянки на тлі незміненої паренхіми органа; до непрямих ознак відносимо розширення протоки ПЗ, спільної жовчної протоки, гастро- та дуоденостаз.

Окрему увагу звертали на кістозні нейроендокринні пухлини ПЗ, що можуть бути помилково розцінені як кісти. За таких ситуацій обов'язково оцінювали капсулу новоутворення, її товщину, ехогенні характеристики, характер вмісту, наявність тканинних включень в порожнині.

За даними МСКТ, крім локалізації пухлини, оцінювали її відношення до протоки ПЗ, суміжних органів та судин, наявність метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах, печінці, легенях та інших органах. За даними МСКТ, ГНЕП ПЗ

у 73,2% спостережень були правильної округлої форми, у 67,8% – розташовані інтрапаренхіматозно. Інвазію або компресію пухлиною протоки ПЗ спостерігали у 2 пацієнтів за наявності гастриноми, в 1 – ВІПоми, у 4 – інсуліноми ПЗ.

МРТ застосовували як додатковий метод дослідження за відсутності чітких даних про наявність пухлини за даними попередніх досліджень та наявності клінічних ознак гормональноактивної пухлини, з метою візуалізації метастазів нейроендокринних пухлин ПЗ в печінці, виявлення рецидиву захворювання та за неможливості проведення МСКТ. Найбільш інформативним режимом МРТ для візуалізації нейроендокринних пухлин вважаємо T2 зважених зображень, при цьому в нашому дослідженні нейроендокринні пухлини візуалізовані у 55,6% пацієнтів як помірно інтенсивні, у 44,4% – як високоінтенсивні зображення.

ЕУС використовували для уточнення локалізації пухлин діаметром менше 1 см, оцінки їх відношення до протоки ПЗ, визначення наявності та рівня інвазії пухлиною судинних структур, метастазування в регіонарні лімфатичні вузли. Під контролем ЕУС у 5 пацієнтів з ННЕП ПЗ здійснено тонкоголкову біопсію пухлини для доопераційної верифікації діагнозу.

За неможливості візуалізації гормональноактивних пухлин (інсуліном) при використанні неінвазивних методів, в 11 (19,0%) пацієнтів проведене ангиографічне дослідження, у 8 (72,7%) з них – доповнене тестом артеріостимулюючого забору крові.

Для уточнення стадії процесу, візуалізації малих метастазів (діаметром від 3 мм) та виявлення рецидивів захворювання застосовані специфічні радіоізотопні дослідження. Сцинтиграфія рецепторів соматостатину проведена у 6 пацієнтів (у 5 – з ННЕП ПЗ, в 1 – з гастриномою ПЗ). Позитронно-емісійна томографія (Ga-DOTATOC) проведена 4 пацієнтам, як і сцинтиграфія рецепторів соматостатину, вона дозволяє виявити малі нейроендокринні пухлини ПЗ, що не візуалізуються іншими методами дослідження.

Результати дослідження. За даними порівняльного аналізу лабораторних показників у пацієнтів з інсуліномами ПЗ, найбільш специфічним діагностичним маркером виявився попередник гормону інсуліну (проінсулін), вміст якого був достовірно збільшений у 91,3% пацієнтів.

При аналізі прогностичної цінності визначення рівня хромограніну А у сироватці крові залежно від ступеня злоякісності нейроендокринної пухлини ПЗ, за ННЕП ПЗ статистично значуще збільшення показника відзначене у пацієнтів за нейроендокринної пухлини G 2. За нейроендокринної пухлини G 1 та нейроендокринної карциноми G 3 середнє значення показника дещо перевищувало референтне і не мало статистично значущого впливу на верифікацію діагнозу.

Діагностичний план застосування інструментальних методів дослідження залежав від гормональної активності нейроендокринних пухлин ПЗ.

Первинний позитивний результат за даними УЗД ПЗ відзначений у 35 (56,4%) пацієнтів за ГНЕП ПЗ. У 19 (54,2%) хворих діаметр пухлини перевищував 2 см, у 12 (34,3%) – становив 1–2 см, у 4 (11,4%) – був менше 1 см, що свідчить про пряму залежність інформативності методу від розмірів пухлини. У пацієнтів за ННЕП ПЗ чутливість УЗД становила 85,9%, що значно більше, ніж при ГНЕП ПЗ і зумовлене, насамперед, більшими розмірами цих пухлин на момент звернення пацієнтів по медичну допомогу. Крім того, у 5,4% пацієнтів пухлина не візуалізована, проте виявлені непрямі ознаки пухлинного росту, зокрема, дилатація проксимального відділу жовчних проток (у 19,5% хворих) та дистального відділу протоки ПЗ (у 26,1%).

Найбільш широко для топічної діагностики нейроендокринних пухлин ПЗ використовували МСКТ, яка проведена у 56 (90,3%) хворих з ГНЕП ПЗ. Чутливість МСКТ у пацієнтів з ГНЕП ПЗ становила 85,7%, у 2 (3,6%) пацієнтів виявлені метастази в печінці та регіонарних лімфатичних вузлах.

За даними МСКТ нефункціонуюча нейроендокринна пухлина ПЗ візуалізована у 97,5% пацієнтів, інвазія пухлиною суміжних органів виявлена у 4 (5,1%), судин – у 5 (6,3%), метастази в регіонарних лімфатичних вузлах – в 11 (13,9%), в печінці – у 4 (5,1%). У 3 (3,8%) пацієнтів виявлене мультифокальне ураження ПЗ.

За даними проведеного дослідження визначені специфічні ознаки нейроендокринних пухлин ПЗ, що дозволило в основній групі у 20,7% пацієнтів за даними УЗД та у 17,7% – МСКТ встановити попередній діагноз нейроендокринної пухлини ПЗ. До них відносимо невідповідність клінічних проявів великим розмірам пухлини, наявність вираженої капсули, чіткі рівні контури новоутворення, екстраорганный ріст пухлини за відсутності панкреатичної гіпертензії, наявність кальцифікатів та включень рідини, поряд з солідним компонентом.

МРТ органів черевної порожнини проведена в 11 (17,7%) пацієнтів з гормональноактивними пухлинами ПЗ та у 18 (19,6%) – з ННЕП ПЗ. За допомогою МРТ у 2 пацієнтів виявлено гормональноактивну пухлину (інсуліному) в ПЗ, не візуалізовану за даними МСКТ.

У 3 пацієнтів з ННЕП ПЗ МРТ дозволило виявити метастатичне ураження печінки та в 1 з них – локальний рецидив, не візуалізовані при застосуванні інших методів дослідження.

ЕУС застосована у 13 (20,9%) пацієнтів з ГНЕП ПЗ та у 8 (8,7%) – з ННЕП ПЗ. За ГНЕП ПЗ, у 7 (53,8%) пацієнтів підтверджено наявність пухлини, у 3 (23,1%) – виявлено пухлину, не діагностовану попередніми методами дослідження, у 3 (23,1%) – відзначений псевдонегативний результат. За ННЕП ПЗ, у 5 пацієнтів ЕУС доповнена тонкоіголковою аспіраційною біопсією пухлини, що дозволило у 60% пацієнтів, провести верифікацію діагнозу на доопераційному етапі.

За неможливості візуалізувати пухлину при використанні неінвазивних методів дослідження, в 11 (19,0%) пацієнтів з діагнозом органічного

гіперінсулінізму проведено ангіографічне дослідження судин басейну ПЗ. У 7 (63,3%) з них в паренхімі ПЗ виявлене гіперваскуляризоване утворення. У 8 (72,7%) пацієнтів ангіографія доповнена тестом артеріостимулюючого забору крові з печінкових вен, що дозволило в усіх пацієнтів достовірно визначити ймовірну ділянку ПЗ для ретельного інтраопераційного пошуку пухлини.

Сцинтиграфія рецепторів соматостатину проведена у 6 пацієнтів (в 1 – з ГНЕП ПЗ, у 5 – з ННЕП ПЗ). Це дозволило виявити локальний рецидив пухлини (в 1 пацієнта) та метастази в регіонарних лімфатичних вузлах діаметром від 3 мм (у 2 пацієнтів), не візуалізовані при використанні інших методів. Позитронно-емісійна томографія застосована у 4 пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ (в 1 – первинно, у 3 – під час контрольного обстеження), що дозволило виявити та підтвердити у 2 з них метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

Інтраопераційна ультрасонографія проведена у 17 (27,4%) пацієнтів з ГНЕП ПЗ та у 24 (26,1%) – з ННЕП ПЗ. Це дозволило у 14 (87,5%) пацієнтів з інсуліновою та у 21 (87,5%) – з ННЕП ПЗ визначити локалізацію пухлини. У 3 (12,5%) пацієнтів виявлене мультифокальне ураження ПЗ, у 2 (8,3%) – інвазію пухлиною верхньої брижової вени, у 2 (8,3%) – діагностоване щільне прилягання пухлини до стінки вени без її інвазії. Використання інтраопераційної ультрасонографії вважаємо обов'язковим за мультифокального ураження ПЗ, сумнівного або негативного результату доопераційних візуалізаційних методів дослідження, а також для оцінки відношення пухлини до протоки ПЗ, судин і визначення оптимального виду оперативного втручання.

При аналізі даних інструментального дослідження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ встановлено, що жоден з цих методів не забезпечує 100% позитивний результат, що зумовлене прямою кореляцією ефективності цих методів з розмірами пухлини (табл. 2). Проте цілеспрямований діагностичний пошук та поєднання сучасних методів дослідження дозволяють максимально точно встановити правильний діагноз та визначити подальшу лікувальну тактику.

За результатами проведеного дослідження створений сучасний діагностичний алгоритм у пацієнтів з припущенням про наявність ГНЕП ПЗ, впровадження якого дозволило в основній групі, на доопераційному етапі, встановити точний топічний діагноз у 97,8% пацієнтів, в той час, як в групі порівняння цей показник становив лише 68,4% (рис. 2). У 7,0% пацієнтів діагностоване мультифокальне ураження ПЗ, що є основною причиною незадовільних результатів лікування.

**Оцінка ефективності методів інструментальної діагностики
нейроендокринних пухлин ПЗ**

Метод дослідження	Оцінка методу, %		
	достовірність	чутливість	Специфічність
УЗД			
ГНЕП ПЗ	72,5	56,4	88,6
ННЕП ПЗ	89,2	85,9	92,4
МСКТ			
ГНЕП ПЗ	88,6	85,7	91,5
ННЕП ПЗ	92,1	97,5	86,7
МРТ			
ГНЕП ПЗ	90,8	87,3	94,2
ННЕП ПЗ	88,7	84,5	93,0
ЕУС			
ГНЕП ПЗ	84,6	76,9	92,3
ННЕП ПЗ	96,2	94,3	98,2

Використання розробленого діагностичного алгоритму у пацієнтів при ННЕП ПЗ дозволило у 28,1% пацієнтів основної групи провести доопераційну верифікацію діагнозу, у 4,7% – виявити мультифокальне ураження ПЗ, у 9,3% – діагностувати віддалені метастази в печінці, що на ряду з верифікацією діагнозу до операції дозволило визначити оптимальну лікувальну тактику та не стало причиною відмови від хірургічного лікування (рис. 3).

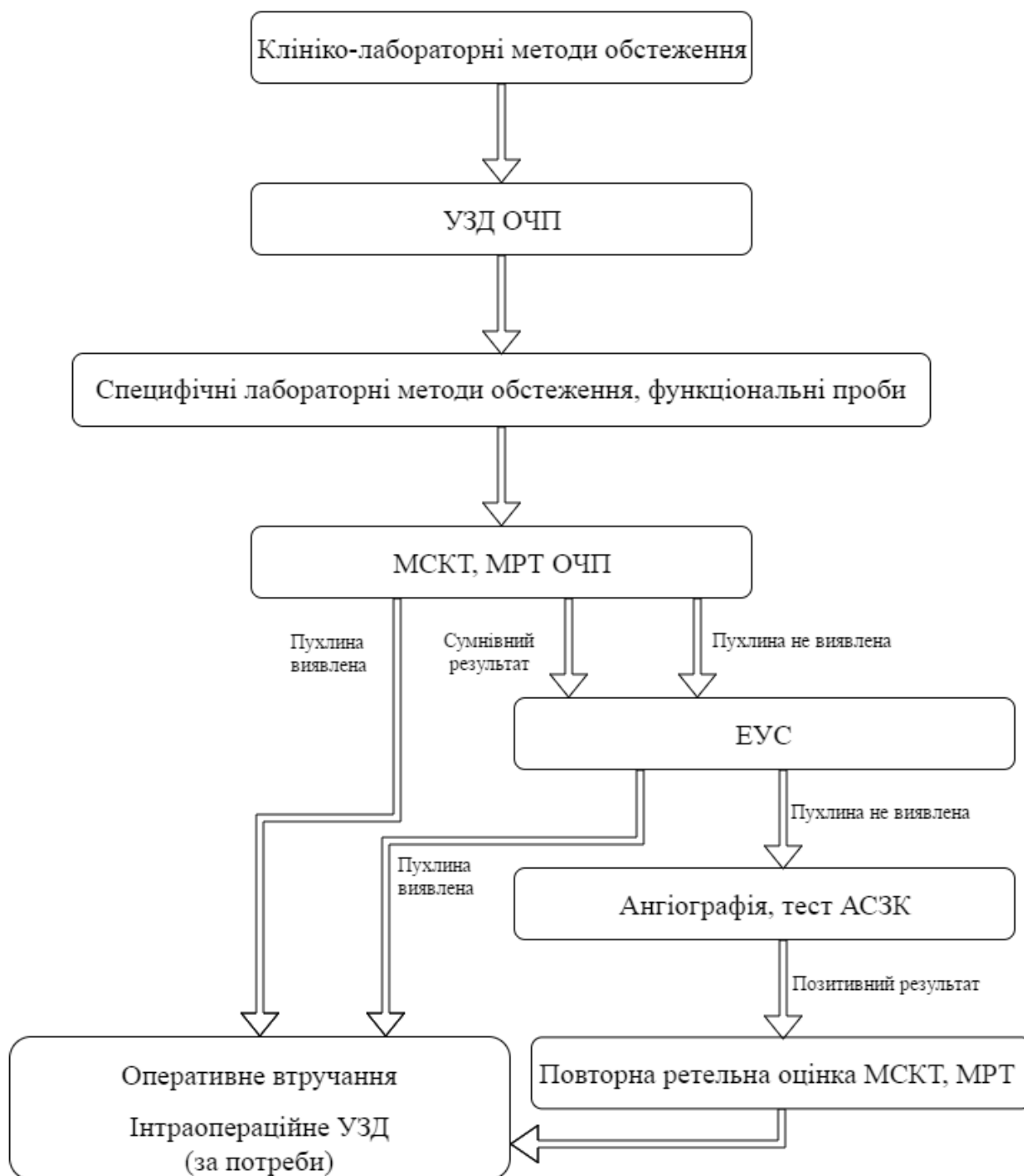


Рис. 2 Діагностичний алгоритм у хворих з ГНЕП ПЗ. *Примітка.* ОЧП – органи черевної порожнини; АСЗК – артеріостимулюючий забір крові.

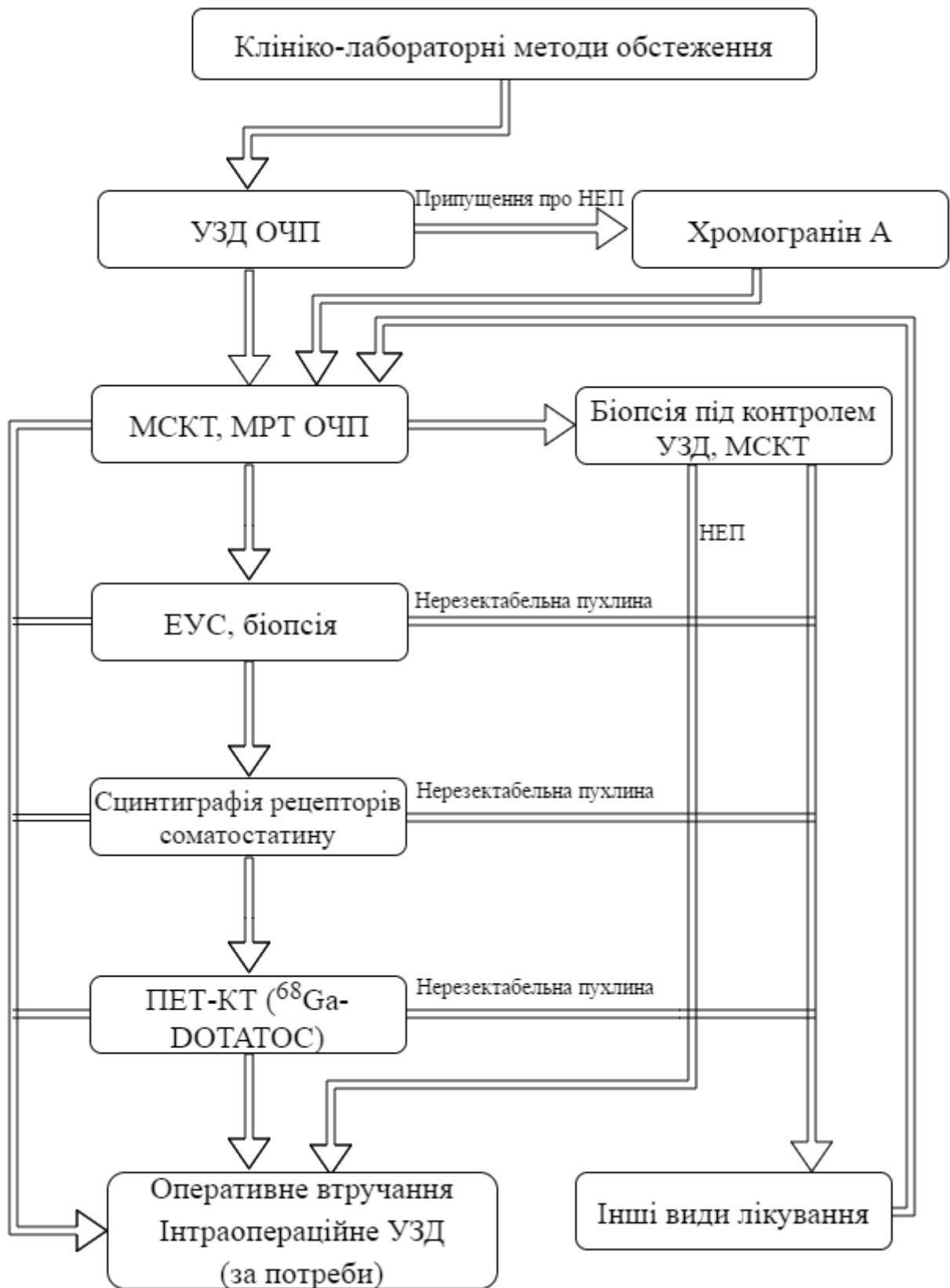


Рис. 3 Діагностичний алгоритм у хворих з ННЕП ПЗ. *Примітка.* НЕП – нейроендокринна пухлина, ОЧП – органи черевної порожнини.

Основним методом лікування хворих з приводу нейроендокринних пухлин ПЗ є хірургічний. Визначення тактики хірургічного лікування хворих з приводу НЕП

ПЗ має базуватися на даних лабораторного, до- та інтраопераційного інструментального і морфологічного дослідження.

Передопераційне лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ спрямоване на стабілізацію їх стану при його порушенні, підготовку до оперативного втручання. У 12 (13,0%) пацієнтів з ННЕП ПЗ здійснено передопераційну декомпресію жовчних проток для зменшення вираженості обтураційної жовтяниці, усунення холангіту. Перевагу віддавали мініінвазивним втручанням, у 8 (66,7%) пацієнтів виконали ендоскопічне транспапілярне ендобіліарне стентування спільної жовчної протоки, у 2 (16,6%) – черезшкірну черезпечінкову холангіостомію, в 1 (8,3%) – холецистостомію під ультразвуковим контролем, в 1 (8,3%) – сформували білідигестивний анастомоз.

З приводу ГНЕП ПЗ оперативні втручання виконані у 60 (96,8%) пацієнтів. У 5 (8,1%) з них виконано по дві операції, в 1 (1,6%) – три втручання з приводу основного захворювання. Серед гормональноактивних пухлин ПЗ переважали інсулінпродукуючі пухлини, як правило доброякісні або з низьким потенціалом злякисності. Це зумовлювало вибір виду та методу оперативного втручання. Перевагу віддавали органозберігальним оперативним втручанням на ПЗ.

Основним оперативним втручанням з приводу ГНЕП ПЗ була енуклеація пухлини, яку виконали у 14 (32,6%) пацієнтів основної групи та у 7 (36,8%) – групи порівняння. Перевагу віддавали лапароскопічним оперативним втручанням. Нами вперше в Україні виконана лапароскопічна енуклеація інсулінпродукуючої пухлини ПЗ. На момент завершення дослідження лапароскопічна енуклеація інсуліноми виконана у 9 (20,9%) пацієнтів основної групи. Показаннями до виконання лапароскопічної енуклеації у пацієнтів з ГНЕП ПЗ вважаємо солітарну інсулінпродукуючу пухлину ПЗ, чітко візуалізовану до операції, розташовану на відстані не менше 3 мм від протоки ПЗ, без будь-яких ознак злякисного росту.

У 3 (6,4%) пацієнтів основної групи та у 4 (21,1%) – групи порівняння виконано локальну резекцію ПЗ, у 2 – ізольовану резекцію головки ПЗ (операція Бегера). З огляду на досить високу частоту післяопераційних ускладнень при таких втручаннях, за відсутності технічної можливості виконання енуклеації ГНЕП ПЗ перевагу віддаємо стандартним резекційним оперативним втручанням на ПЗ.

Найбільш поширеним резекційним оперативним втручанням у пацієнтів з приводу ГНЕП ПЗ була дистальна резекція ПЗ, виконана у 12 (27,9%) пацієнтів основної групи та у 5 (26,3%) – групи порівняння. У 4 (9,3%) пацієнтів основної групи дистальна резекція ПЗ виконана в лапароскопічному варіанті, в 1 – з збереженням селезінки. У теперішній час при доброякісних формах нейроендокринних пухлин ПЗ, виконання дистальної резекції ПЗ з збереженням селезінки є пріоритетним.

Панкреатодуоденальна резекція виконана у 2 (3,2%) пацієнтів з приводу гормональноактивних нейроендокринних пухлин ПЗ.

У 3 (7,0%) пацієнтів з ГНЕП ПЗ, завдяки використанню розробленого діагностичного алгоритму, виявлене мультифокальне ураження ПЗ. Вперше у таких пацієнтів, нами запропонований спосіб хірургічного лікування нейроендокринної пухлини підшлункової залози (пат. України 79991), що передбачає ізольовану резекцію головки і хвоста ПЗ з збереженням центральної частини органа та формуванням панкреатикоєюноанастомозу. Таке втручання виконане у 2 пацієнтів з приводу мультифокального ураження ПЗ при органічному гіперінсулінізмі, що дозволило максимально зберегти її екзокринну та ендокринну функцію, внаслідок збереження неураженої частини ПЗ.

Проаналізовані причини виконання повторних оперативних втручань у 6 (9,7%) пацієнтів з приводу ГНЕП ПЗ, у 4 з них причиною був невірно встановлений діагноз на доопераційному етапі та, як наслідок, неадекватно виконана первинна операція. Це свідчить про важливість використання запропонованого діагностичного алгоритму під час обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ для уникнення діагностичних помилок. У 2 пацієнтів з ГНЕП ПЗ повторне оперативне втручання виконане з приводу рецидиву захворювання (в 1 пацієнта – інсулінома ПЗ, в 1 – гастринома ПЗ), в обох випадках виконано резекцію печінки з наявними метастазами.

З приводу нефункціонуючих нейроендокринних пухлин ПЗ виконували переважно стандартні резекційні оперативні втручання, що зумовлене більшими розмірами пухлин на момент звернення пацієнтів у клініку, відсутністю верифікації діагнозу до операції у більшості з них, більшою частотою виявлення злоякісних пухлин, наявністю метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах. За період дослідження у 92 пацієнтів з ННЕП ПЗ ми виконали 97 оперативних втручань.

Органозберігальні оперативні втручання виконані у 17 (17,5%) пацієнтів; енуклеація пухлини – в 1 (1,4%) хворого основної групи та у 3 (10,7%) – групи порівняння. Локальна резекція ПЗ – відповідно у 4 (5,8%) та 2 (7,1%). Показаннями до таких оперативних втручань є чітко верифікований діагноз з доведеною доброякісною природою пухлини. За результатами проведеного дослідження, доведено недостовірність визначення ступеня злоякісності пухлини до операції за даними біопсії, що зумовило обмежене виконання таких оперативних втручань.

В той же час, у 6 (8,6%) хворих основної групи та в 1 (3,6%) – групи порівняння виконана центральна резекція ПЗ, в одного з них – в лапароскопічному варіанті (основна група). Таке оперативне втручання є досить радикальним за умови локалізації пухлини в середньому сегменті ПЗ, дозволяє уникнути недостатності її екзокринної та ендокринної функції в післяопераційному періоді, внаслідок максимального збереження її неураженої частини.

Найбільш часто з приводу нефункціонуючих нейроендокринних пухлин ПЗ виконували дистальну резекцію ПЗ – у 27 (39,1%) пацієнтів основної групи та у 9 (32,1%) – групи порівняння. У 3 (4,3%) пацієнтів основної групи оперативне

втручання виконане зі збереженням селезінки, у 6 (8,7%) – в лапароскопічному варіанті.

Панкреатодуоденальна резекція виконана у 20 (29,0%) пацієнтів основної групи та у 5 (17,8%) – групи порівняння з приводу ННЕП ПЗ.

В основній групі пацієнтів ми значно розширили показання до виконання радикальних оперативних втручань з приводу поширених форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози. У 6 (8,7%) пацієнтів основної групи за місцево поширених форм захворювання резекційні операції на ПЗ доповнені резекцією та пластиком судин (у 5 пацієнтів – резекцією вен, в 1 – резекцією артерії). Результати нашого дослідження свідчать, що резекція судин у пацієнтів з НЕП ПЗ дозволяє підвищити радикальність оперативного втручання без збільшення частоти післяопераційних ускладнень.

Розроблений новий індивідуалізований підхід до хірургічного лікування пацієнтів з приводу метастатичних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози. За наявності резектабельної первинної пухлини ПЗ та синхронних метастазів у печінці у 6 (6,5%) пацієнтів здійснене комбіноване хірургічне втручання на ПЗ та печінці. У 3 (3,3%) пацієнтів виконали панкреатодуоденальну резекцію у поєднанні з резекцією печінки, у 3 (3,3%) – дистальну резекцію ПЗ, в 1 з них – обмежились циторедуктивним втручанням на ПЗ без втручання на печінці.

У 12 (13,0%) пацієнтів за наявності метакронних метастазів ННЕП ПЗ в печінці були застосовані різні види втручань на печінці та їх поєднання. У 8 (7,8%) пацієнтів виконали резекцію печінки з метастазами, в 1 (1,0%) – мультівісцеральну резекцію органів черевної порожнини з резекцією печінки, у 3 (3,7%) – радіочастотну абляцію метастазів в печінці, у 3 (3,7%) – зазначені втручання в подальшому доповнені селективною хіміоемболізацією ураженої ділянки печінки. Вибір виду оперативного втручання на печінці залежав від обсягу ураження та пріоритетів хірурга.

Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з приводу метастатичних форм НЕП ПЗ довів правомірність та ефективність виконання таких втручань, що забезпечило покращення віддалених результатів, дозволило обґрунтувати показання до їх виконання. До них ми відносимо: верифікований до операції діагноз нейроендокринної пухлини ПЗ з визначенням ступеня проліферативної активності пухлини (не вище G 2), поява метастазів не раніше ніж через 6 міс після першої операції, наявність одного або кількох метастазів в межах однієї анатомічної ділянки печінки, відсутність віддалених метастазів в інших органах.

Вперше в нашій роботі проведений аналіз результатів двохетапного хірургічного лікування пацієнтів з приводу ННЕП ПЗ, коли на першому етапі пухлина була визнана нерезектабельною. В подальшому цим пацієнтам у строки від 2 тиж до 8 років були виконані радикальні оперативні втручання. Ми оперували 8 (8,7%) таких пацієнтів з ННЕП ПЗ. Причинами відмови від видалення пухлини під

час першого оперативного втручання в усіх пацієнтів, за даними інтраопераційного обстеження, були інвазія пухлиною магістральних судин, в 1 (12,5%) пацієнта – метастази в печінці, в 1 (12,5%) – інвазія пухлиною шлунка. Після верифікації діагнозу та додаткового обстеження з використанням запропонованого діагностичного алгоритму достовірна інвазія пухлиною магістральних судин виявлена лише у 4 (50%) пацієнтів. В подальшому у 7 з них виконані радикальні оперативні втручання, у 4 (50%) пацієнтів з резекцією судин.

Зміна тактики лікування дозволила на 10,9% збільшити частоту виконання радикальних оперативних втручань у пацієнтів з приводу місцево поширених форм нейроендокринних пухлин ПЗ, покращити віддалені результати.

З метою верифікації діагнозу, стратифікації нейроендокринних пухлин ПЗ за сучасною класифікацією та визначення подальшої оптимальної спостережно-лікувальної тактики обов'язковим вважаємо проведення морфологічного дослідження пухлини з визначенням специфічних імуногістохімічних маркерів та проліферативної активності пухлини. За даними морфологічного дослідження ми встановили достовірні відмінності ступеня проліферативної активності гормональноактивних та нефункціонуючих нейроендокринних пухлин ПЗ.

Серед гормональноактивних нейроендокринних пухлин ПЗ переважали доброякісні форми – нейроендокринна пухлина G 1 (у 62,5% спостережень), що зумовлено значною часткою інсуліном у нашому дослідженні. Нейроендокринна пухлина G 2 виявлена у 37,5% пацієнтів, нейроендокринна карцинома G 3 не виявлена. Гастронома та ВІПома, включені у дослідження, за результатами імуногістохімічного дослідження віднесені до нейроендокринних пухлин G 2 (рівень Ki-67 становив 8–15%), що зумовлює необхідність застосування більш «агресивних» хірургічних підходів, ніж за наявності інсуліном.

В групі нефункціонуючих нейроендокринних пухлин ПЗ переважали пухлини більш високого ступеня злоякісності: нейроендокринна пухлина G 2 виявлена у 57,4% спостережень, нейроендокринна карцинома G 3 – у 27,7%, ці пухлини мають найбільш несприятливий прогноз і потребують проведення хірургічного лікування за загальноприйнятими онкологічними принципами з подальшою специфічною терапією; нейроендокринна пухлина G 1 виявлена у 14,9% спостережень.

Проведений порівняльний аналіз результатів морфологічного дослідження матеріалу, одержаного шляхом пункційної біопсії, та резекційного матеріалу. У 62,5% спостережень, незважаючи на вірне встановлення діагнозу нейроендокринна пухлина ПЗ за результатами біопсії, відзначені розбіжності в оцінці ступеня проліферативної активності пухлини між результатами пункційної біопсії та резекційного матеріалу. Це свідчить про недоліки оцінки ступеня диференціювання пухлини за результатами пункційної біопсії у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ та неправомірність вибору тактики спостереження лише на підставі оцінки результатів цього дослідження.

При аналізі найближчих результатів хірургічного лікування встановлено, що характер і частота ускладнень при нейроендокринних пухлинах ПЗ зіставні з результатами оперативних втручань з приводу інших онкологічних захворювань ПЗ. Найбільш частим ускладненням у нашому дослідженні було утворення зовнішньої панкреатичної нориці (в 11,5% хворих основної групи та 28,9% – групи порівняння). Проте, виявлені відмінності щодо частоти післяопераційних ускладнень залежно від виду оперативного втручання. Після органозберігальних оперативних втручань відзначено достовірно більшу частоту ранніх післяопераційних ускладнень, ніж після резекційних втручань на ПЗ, як в основній групі, так і в групі порівняння. Це зумовлено більшою травмою ПЗ під час мобілізації пухлини та, як наслідок, виникненням гострого післяопераційного панкреатиту; не завжди точною інтраопераційною діагностикою часткового пошкодження протоки ПЗ; виконанням резекції ПЗ поза межами анатоми-хірургічних частин ПЗ, все це сприяє утворенню в післяопераційному періоді зовнішньої панкреатичної нориці.

З метою покращення найближчих результатів лікування проведений уніваріантний та мультиваріантний аналіз прогностичних факторів впливу на частоту виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ залежно від характеру виконаних оперативних втручань. За даними аналізу визначені такі статистично значущі фактори при органозберігальних операціях: відстань пухлини від протоки ПЗ менше 3 мм [Odds Ratio – OR=14,9 (3,47–64,2); $p=0,0005$], вік пацієнта старше 55 років [OR=7,9 (2,1–29,8), $p=0,003$], локалізація пухлини в головці ПЗ [OR=5,13 (1,46–18,0), $p=0,014$], інтраопераційна крововтрата понад 500 мл [OR=4,1 (1,18–14,13), $p=0,028$]. При резекційних операціях достовірними факторами ризику визначені: м'яка щільність паренхіми ПЗ [OR=8,56 (1,76–41,63), $p=0,003$], інтраопераційна крововтрата понад 500 мл [OR=6,38 (1,75–23,27), $p=0,004$], вік пацієнта старше 55 років [OR=3,72 (1,04–13,3), $p=0,040$]. В той же час, діаметр протоки ПЗ не мав суттєвого впливу, що пов'язуємо з незначною частотою виконання панкреатодуоденальної резекції в нашому дослідженні.

За результатами проведеного аналізу розроблені нові методи оперативних втручань. З метою зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати ми розробили та довели ефективність методу виконання панкреатодуоденальної резекції, що дозволило значно зменшити інтраопераційну крововтрату під час мобілізації панкреатодуоденального комплексу, зменшити тривалість оперативного втручання, уникнути потреби у гемотрансфузії (пат. України 109860). З метою попередження неспроможності швів панкреатоєюноанастомозу та найбільш частого ускладнення при операціях на ПЗ – панкреатичної нориці, нами розроблений та впроваджений у практику метод формування панкреатоєюноанастомозу під час виконання резекції ПЗ (пат. України 109615). З метою попередження арозивної кровотечі з кукси гастродуоденальної артерії та загальної печінкової артерії в післяопераційному

періоді нами запропонований спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції (пат. України 80026).

Впровадження запропонованої діагностично-лікувальної тактики, а також розробленого комплексу профілактичних заходів дозволило достовірно зменшити частоту післяопераційних ускладнень у пацієнтів, оперованих з приводу нейроендокринних пухлин ПЗ, з 36,8% – в групі порівняння до 15,0% – в основній групі (табл. 3). Аналогічна тенденція спостерігається як при органозберігаючих, так і при резекційних операціях на ПЗ. Також ми знизили кількість поєднаних післяопераційних ускладнень з 15,8% – в групі порівняння до 9,0% – в основній групі, що значно підвищують тривалість та вартість лікування, а також є основною причиною летальності пацієнтів.

Таблиця 3

Частота післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ

Характер оперативного втручання	Кількість хворих в групах				Достовірність різниці, p
	Основна група, (n=100)		Група порівняння, (n=38)		
	абс.	%	абс.	%	
Органозберігальні операції	8	21,0	8	44,4	z=1,8 p=0,078
Резекційні операції	7	11,3	6	30,0	z=2,1 p=0,048*
Разом	15	15,0	14	36,8	z=2,81 p=0,006*

Примітка. * – різниця статистично достовірна

В роботі проаналізовані віддалені результати лікування 106 (68,8%) хворих з нейроендокринними пухлинами ПЗ. У пацієнтів з гормональноактивними пухлинами ПЗ тривалість спостереження склала від 6 до 118 міс, у середньому 43,2 міс, з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами ПЗ – від 7 до 110 міс, у середньому 37,4 міс. Показники загального 3-річного виживання пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ становили 77,4%, 5-річного – 67,0%, медіана загального виживання всіх пацієнтів у нашому дослідженні не досягнута.

Зважаючи на відмінності морфологічної характеристики, виду та обсягу оперативного втручання та, як наслідок прогнозу та результатів лікування пацієнтів

з приводу гормональноактивних і нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози віддалені результати в цих групах оцінювали окремо.

Віддалені результати хірургічного лікування оцінили у 44 пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами ПЗ, за результатами аналізу оцінки специфічного виживання за методом Kaplan-Meier. Показники 3-річного виживання становили 90,9%, 5-річного – 81,8%. За результатами дослідження, найбільш сприятливий прогноз відзначений за наявності спорадичної інсуліноми ПЗ, при гастриномі ПЗ прогноз захворювання значно гірший. Проте, з огляду на невелику кількість спостережень у нашому дослідженні, окремо їх не оцінювали.

Результати лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин ПЗ оцінені у 62 пацієнтів. Розрахункова медіана виживання становила 76 міс, показники загального 3-річного виживання – 67,7%, 5-річного виживання – 56,5%. За результатами дослідження, за перші 3 роки показник смертності хворих з ННЕП ПЗ значно вищий, ніж за наступні 2 роки, що пов'язане з несприятливим прогнозом у пацієнтів за наявності нейроендокринної карциноми G 3. Результати проведеного порівняльного аналізу загального виживання пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ свідчать про достовірно вищі результати у пацієнтів з ГНЕП ПЗ, ніж з ННЕП ПЗ ($F=3,29$, $p=0,0003$), що пов'язане з різницею ступеня диференціювання пухлин в групах.

За даними оцінки загального виживання пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ залежно від ступеня злоскісності пухлини, встановлено достовірну різницю цих показників у пацієнтів усіх трьох груп ($\chi^2=37,3$, $p=0,0001$). Показники 3-річного та 5-річного виживання пацієнтів з нейроендокринною пухлиною G 1 становили відповідно 94,6 і 89,2%, нейроендокринною пухлиною G 2 – 78,4 і 66,7%, нейроендокринною карциномою G 3 – 38,9 і 22,2%. Нейроендокринна карцинома G 3 характеризується найбільш несприятливим прогнозом, а віддалені результати лікування зіставні з такими за протокової аденокарциноми ПЗ, що є важливим фактором вибору оптимальної тактики лікування таких пацієнтів.

За результатами багатомірного логістичного регресійного аналізу для визначення незалежних прогностичних факторів впливу на показники безрецидивного виживання пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ, найбільш вагомими факторами визнані радикальність оперативного втручання (R0 резекція) (Hazard ratio – HR=12,1; 95% довірчий інтервал ДІ 2,8–51,2; $p=0,0001$), ступінь диференціювання пухлини (G 1) (HR=12,1; 95% ДІ 2,8–51,2; $p=0,0001$), відсутність віддалених метастазів (HR=5,1; 95% ДІ 2,6–9,8; $p=0,0001$) та гормональна активність пухлини (HR=4,6; 95% ДІ 2,3–9,2; $p=0,004$). Слід відзначити, що останній фактор є досить специфічним у нашому дослідженні і не може бути в такому вигляді інтерпольований на показники безрецидивного виживання в інших когортах пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ, це

пов'язане з значною частотою інсуліном в групі ГНЕП ПЗ, що мають найбільш сприятливий перебіг захворювання.

За даними дослідження, пацієнти з нейроендокринними пухлинами ПЗ мають досить високі показники загального специфічного виживання після адекватно проведеного хірургічного лікування, що значно перевищує аналогічні показники при різних формах інших пухлин ПЗ. Віддалені результати лікування нейроендокринних карцином G 3 найбільш несприятливі, що підтверджує доцільність виконання стандартних резекційних втручань на ПЗ за онкологічними принципами та проведення специфічного лікування в післяопераційному періоді.

Таким чином, проблема діагностики й лікування нейроендокринних пухлин ПЗ надзвичайно актуальна. Збільшення частоти виявлення захворювання останнім часом та відсутність чітких протоколів обстеження таких пацієнтів вимагають впровадження в практику стандартизованої діагностично-лікувальної тактики. Лікування пацієнтів з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози має базуватися на даних комплексного обстеження з використанням сучасних специфічних методів дослідження, це дозволяє встановити правильний діагноз та визначити оптимальну тактику хірургічного лікування, що є єдиним радикальним методом лікування пацієнтів з приводу нейроендокринних пухлин ПЗ. Все це можливо забезпечити в спеціалізованих центрах з використанням мультидисциплінарного підходу, що дозволяє достовірно покращити віддалені результати лікування пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної наукової проблеми покращення результатів хірургічного лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози шляхом впровадження сучасного діагностичного алгоритму, розробки нових та вдосконалення існуючих методів хірургічного лікування з застосуванням мініінвазивних технологій, спрямованих на зменшення частоти післяопераційних ускладнень, розширення показань до радикальних оперативних втручань, поліпшення віддалених результатів лікування.

1. Несвоєчасна діагностика нейроендокринних пухлин підшлункової залози зумовлена рідкою частотою їх виявлення, відносно малими розмірами гормональноактивних нейроендокринних пухлин, відсутністю специфічних клінічних проявів нефункціонуючих нейроендокринних пухлин, що становлять близько 60% в структурі нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Нефункціонуючі нейроендокринні пухлини локалізуються переважно в головці підшлункової залози (у 45,3%), гормональноактивні – в хвості підшлункової залози (у 37,2%).

2. Жоден інструментальний метод діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози не забезпечує 100% результат. Скринінговим методом є ультразвукове дослідження, достовірність якого при гормональноактивних пухлинах становить 72,5%, чутливість – 56,4%, при нефункціонуючих нейроендокринних пухлинах – відповідно 89,2 та 85,9. Мультидетекторна спіральна комп'ютерна томографія є найбільш ефективним візуалізаційним методом діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, достовірність якої при гормональноактивних пухлинах становить 88,6%, чутливість – 85,7%, при нефункціонуючих – відповідно 92,1 та 97,5%.

3. Рівень хромограніну А у сироватці крові є достовірним маркером в діагностиці нейроендокринних пухлин підшлункової залози G 2, недостовірним – при нейроендокринних пухлинах G 1 та не має суттєвого значення при нейроендокринних карциномах G 3. Онкомаркери СА 19-9 та раковомембрональний антиген не мають прогностичного значення у діагностиці таких пухлин.

4. Впровадження розробленого діагностичного алгоритму дозволяє у 28,1% пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози провести доопераційну верифікацію діагнозу; у 97,8% пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами доопераційно визначити точну локалізацію пухлини.

5. Вибір виду та методу хірургічного втручання з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози має бути індивідуалізованим, залежно від типу пухлини, її локалізації, розмірів, взаємозв'язку з іншими органами, судинами та протокою підшлункової залози; поширеністю процесу. У пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами переважають органозберігальні оперативні втручання, з нефункціонуючими – стандартні резекції підшлункової залози. Виконання лапароскопічних оперативних втручань з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози сприяло зменшенню періоду післяопераційної реабілітації пацієнтів та тривалості їх лікування у стаціонарі.

6. Використання розробленого діагностичного алгоритму та «агресивної» хірургічної тактики дозволило на 10,9% збільшити частоту виконання радикальних оперативних втручань у пацієнтів за місцево поширених форм нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

7. Використання запропонованої лікувальної тактики з урахуванням прогностичних факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень та розроблених методів їх профілактики дозволило достовірно зменшити частоту післяопераційних ускладнень (з 36,8% – в групі порівняння до 15,0% – в основній групі).

8. Серед гормональноактивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози переважали доброякісні новоутворення та пухлини з помірним потенціалом злякості (G 1 – у 55,6% спостережень, G 2 – у 44,4%). Серед нефункціонуючих

нейроендокринних пухлин переважали більш злоякісні форми (G 1 – у 14,9%, G 2 – у 57,4%, G 3 – у 27,7%).

9. Найбільш сприятливий прогноз спостерігають за наявності нейроендокринної пухлини G 1 (показник 5-річного виживання – 89,2%); найбільш несприятливий – за наявності нейроендокринної карциноми G 3 (показник 5-річного виживання – 22,2%), що потребує виконання стандартної резекції підшлункової залози з дотриманням онкологічних принципів та проведення ад'ювантної терапії у таких пацієнтів.

10. Виконання радикальних оперативних втручань з приводу місцево поширених та метастатичних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози сприяло достовірному покращенню показників безрецидивного виживання пацієнтів та є перспективним.

11. Застосування мультидисциплінарного підходу до лікування пацієнтів з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози в спеціалізованих центрах дозволяє значно розширити показання до виконання радикальних оперативних втручань, використовувати додаткові сучасні методи лікування, достовірно покращити віддалені результати лікування таких пацієнтів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мініінвазивні методи біліарної декомпресії та радикальні операції при пухлинах панкреатодуоденальної зони, ускладнених механічною жовтяницею / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, О. І. Литвин, В. П. Шкарбан, Ю. М. Захараш, М. С. Загрійчук // Шпитал. хірургія. – 2006. – № 4. – С. 10 – 12.

2. Шляхи поліпшення результатів панкреатодуоденальної резекції: аналіз 70 операцій / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, О. І. Литвин, В. П. Шкарбан, М. С. Загрійчук // Клін. хірургія. – 2006. – № 9. – С. 59 – 61

3. Рациональная техника панкреатодуоденальной резекции и применение трансплантационных технологий как основа благоприятных непосредственных результатов / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, А. И. Литвин, В. П. Шкарбан, И. И. Булик, Ю. П. Цюра // Клін. хірургія. – 2009. – № 6. – С. 5 – 8.

4. Значение трансплантационных технологий в предупреждении образования панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, А. И. Литвин, В. П. Шкарбан, Ю. П. Цюра // Клін. хірургія. – 2009. – № 9. – С. 5– 9.

5. Лапароскопічна резекція печінки / А. В. Скумс, Р. В. Вітюк, О. І. Литвин, В. П. Шкарбан // Клін. хірургія. – 2010. – № 11–12. – С. 93 – 97.

6. Ничитайло М. Ю Сучасні аспекти лікування органічного гіперінсулінізму / М. Ю. Ничитайло, В. П. Шкарбан // Шпитал. хірургія. – 2011. – № 4. – С. 46 – 48.

7. Скумс А. В. Лапароскопична дистальна резекція підшлункової залози з приводу Віпомі / А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, О. Є. Ліпська // Клін. хірургія. – 2011. – № 12. – С. 71 – 72.
8. Лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы / А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, А. И. Литвин, А. А. Скумс // Клін. хірургія. – 2012. – № 3. – С. 58 – 62.
9. Лапароскопичне лікування органічного гіперінсулінізму / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, С. П. Кожара, А. А. Скумс // Клін. хірургія. – 2013. – № 1. – С. 6 – 8.
10. Опыт применения ASVS-теста в диагностике инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы / В. М. Копчак, В. А. Кондратюк, К. В. Копчак, О. М. Симонов, А. И. Зелинский, Д. А. Чевердюк, С. В. Андроник, В. П. Шкарбан // Клін. хірургія. – 2013. – № 7. – С. 20 – 23.
11. Особливості діагностики та хірургічного лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, В. В. Юревич, П. О. Шкарбан, А. А. Скумс // Клін. хірургія. – 2013. – № 12. – С. 5 – 9.
12. Первый опыт лапароскопической дистальной резекции поджелудочной железы / М. Ю. Ничитайло, В. В. Черный, О. Н. Гулько, А. Н. Литвиненко, В. П. Шкарбан, О. А. Лаврик, И. И. Лукеча, В. П. Сердюк // Клін. хірургія. – 2014. – № 1.2. – С. 42 – 45.
13. Лапароскопическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, В. П. Михальчевский, А. А. Скумс // Хірургія України. – 2015. – № 2(54). – С. 56 – 60.
14. Органосохраняющие операции в хирургическом лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / А. Ю. Усенко, М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан // Хірургія України. – 2016. – № 1(57). – С. 25 – 29.
15. Сучасні аспекти хірургічного лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози / О. Ю. Усенко, М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан // Харк. хірург. школа. – 2016. – № 3(78). – С. 48 – 51.
16. Modern aspects of surgical treatment of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors / О. Usenko, М. Nichitaylo, А. Skums, V. Shkarban, V. Mikhalchevskiy, А. Skums Jr. // Arch. Balkan Med. Union. – 2016. – Vol. 51, N. 1, suppl. 1. – P. 163 – 165.
17. Шкарбан В. П. Особливості ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози / В. П. Шкарбан // Клін. хірургія. – 2016. – № 4. – С. 25 – 28.
18. Оцінка ефективності лапароскопічних втручань при нейроендокринних пухлинах підшлункової залози / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, П. В. Огородник, О.

М. Литвиненко, В. П. Шкарбан, О. П. Кондратюк, А. Г. Дейниченко, І. І. Булик, Ю. О. Хілько, В. П. Міхальчевський // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2016. – Т. 20, № 1, Ч. 2. – С. 242 – 246.

19. Лапароскопічна гепатикоєюностомія в лікуванні іктерогенних пухлин періампулярної зони / М. Ю. Ничитайло, О. П. Кондратюк, Ю. О. Хілько, П. В. Огородник, В. П. Шкарбан, В. А. Кондратюк, Н. А. Єрмак, А. І. Гуцуляк // Шпитал. хірургія. Журн. імені Л. Я. Ковальчука. – 2016. – № 2. – С. 5 – 9.

20. Ничитайло М. Ю. Можливості лапароскопічних втручань у пацієнтів із гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози / М. Ю. Ничитайло, В. П. Шкарбан // Acta Med. Leopold. Львів. мед. часопис. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 13 – 16.

21. Резекційні та біліодекомпресивні транспапільярні втручання з приводу періампулярних пухлин / М. Ю. Ничитайло, П. В. Огородник, А. Г. Дейниченко, В. П. Шкарбан // Клін. хірургія. – 2016. – № 6. – С. 13 – 16.

22. Шкарбан В. П. Хірургічне лікування метастатичних нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози / В. П. Шкарбан // Клін. хірургія. – 2016. – № 7. – С. 5 – 7.

23. Мініінвазивні транспапільярні втручання в ургентній абдомінальній хірургії / М. Ю. Ничитайло, П. В. Огородник, А. Г. Дейниченко, О. П. Кондратюк, В. П. Шкарбан, Ю. О. Хілько, О. І. Литвин, В. А. Кондратюк, І. Б. Бура // Шпитал. хірургія. Журн. імені Л. Я. Ковальчука. – 2016. – № 3. – С. 11 – 15.

24. Пат. 79991 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування нейроендокринної пухлини підшлункової залози / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан (Україна); патентовласник Нац. ін-т хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України. – № u201212938; заявл.14.11.12; опубл.13.05.13. Бюл. № 9.

25. Пат. 80026 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан (Україна); патентовласник Нац. ін-т хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України. – № u201213416; заявл.26.11.12; опубл.13.05.13. Бюл. № 9.

26. Пат. 109615 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб формування панкреатоеюноанастомозу / М. Ю. Ничитайло, В. П. Шкарбан, В. П. Міхальчевський (Україна); патентовласник Нац. ін-т хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України. – № u201602773; заявл. 21.03.16; опубл. 25.08.16. Бюл. № 16.

27. Пат. 109860 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, В.П. Міхальчевський (Україна); патентовласник Нац. ін-т хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України. – № u201602775; заявл. 21.03.16; опубл. 12.09.16. Бюл. № 17.

28. Симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки от живого родственного донора / В. Ф. Саенко, О. Г. Котенко, А. В. Скумс, Р. О. Зограбьян, В. Ф. Загордонец, В. П. Шкарбан, А. И. Литвин, В. М. Торак // Кліні. хірургія. – 2005. – № 11 – 12. – С. 97.

29. Первый опыт симультанной трансплантации поджелудочной железы и почки от живого родственного донора / В. Ф. Саенко, А. В. Скумс, Р. О. Зограбьян, В. Ф. Загордонец, В. П. Шкарбан, А. И. Литвин, В. М. Торак // Кліні. хірургія. – 2006. – № 4 – 5. – С. 111 – 112.

30. Выбор оптимального способа обработки культи поджелудочной железы вовремя выполнения панкреатодуоденальной резекции / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, М. С. Загрийчук // *Acta Medica*. – 2007. – № 4(25). – С. 161 – 162.

31. Вибір оптимального способу обробляння кулки підшлункової залози під час виконання панкреатодуоденальної резекції / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, О. І. Литвин, В. П. Шкарбан, М. С. Загрийчук // Кліні. хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 76.

32. Панкреатодуоденальная резекция с применением трансплантационных технологий / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, А. И. Литвин, В. П. Шкарбан, И. И. Булик, Ю. П. Цюра // Кліні. хірургія. – 2009. – № 11 – 12. – С. 63.

33. First experience of laparoscopic treatment of organic hyperinsulinism // V. Shkarban, M. Nichitaylo, A. Scums, A. Litvin, M. Zagriyчук // Abstract book of 7 Annual ENETs Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. – Berlin, 2010. – P. 29.

34. Рациональная тактика панкреатодуоденальной резекции как основа благоприятных непосредственных результатов / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, А. И. Литвин, В. П. Шкарбан, И. И. Булик, Ю. П. Цюра // Матеріали наук. конгр. «IV Міжнародні Пироговські читання», XXII з'їзд хірургів України. – 2010. – Т. 2. – С. 63 – 64.

35. Лапароскопические вмешательства в лечении заболеваний поджелудочной железы / А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, А. И. Литвин, Ю. В. Снопко // Матеріали наук. конгр. «IV Міжнародні Пироговські читання», XXII з'їзд хірургів України. – 2010. – Т. 2. – С. 146 – 147.

36. Surgical treatment of non-functioning neuroendocrine tumors of pancreas // V. Shkarban, M. Nichitaylo, A. Scums, M. Zagriyчук / Abstract book of 8 Annual ENETs Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. – Lisbon, 2011. – P. 151.

37. Ничитайло М. Е. Лапароскопическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан // Кліні. хірургія. – 2012. – № 10 (додаток). – С. 37 – 38.

38. Laparoscopic surgery of functioning neuroendocrine tumors of pancreas / V. Shkarban, M. Nichitaylo, A. Skums, V. Mihalchevskiy // Abstract book of 10 Annual

ENETs Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. – 2013. – P. 60.

39. Хирургическое лечение злокачественных нефункционирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, В. П. Михальчевский, П. Е. Шкарбан // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 44.

40. Анализ ранних послеоперационных осложнений у больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, В. П. Шкарбан, И. И. Булик, П. Е. Шкарбан, В. П. Михальчевский // Клін. хірургія. – 2013. – № 11. – С. 59.

41. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas: A single institutional experience: / A. U. Usenko, M. Ye. Nichitaylo, A. V. Skums, V. P. Shkarban – XII Cong. Asoc. Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova // Arta Medica. – 2015. – № 3(56). – P. 114 – 115.

42. Антибактеріальна терапія та імунотерапія у хворих на гострий панкреатит: метод. рекомендації / Нац. ін-т хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України. – К., 2010. – 17 с.

АНОТАЦІЯ

Шкарбан В. П. Обґрунтування хірургічної тактики у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія. – ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2016.

В дисертаційній роботі визначені особливості епідеміології, клінічного перебігу та структури різних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Проаналізовані причини їх несвоєчасної діагностики. Визначені можливості різних методів лабораторних та інструментальних досліджень в діагностиці та диференційній діагностиці нейроендокринних пухлин підшлункової залози. За результатами аналізу ефективності методів дослідження розроблений оптимальний діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів з гормональноактивними та нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози.

Визначені особливості морфологічної діагностики та диференційної діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, оцінені її можливості на етапі передопераційного обстеження та прогнозування перебігу захворювання.

Розроблена та доведена ефективність лікувальної тактики у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози з використанням індивідуалізованого підходу, сучасних мініінвазивних і стандартних методів

оперативних втручань, з огляду на фактори прогнозу післяопераційних ускладнень та методів їх профілактики.

Розроблено, впроваджено та оцінено ефективність лапароскопічних та органозберігальних оперативних втручань з приводу гормональноактивних та нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

Впроваджені методи хірургічного лікування місцево поширених, метастатичних та рецидивних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Обґрунтовані показання до застосування кожного виду й методу лікування залежно від виду пухлини, поширеності процесу, ступеня диференціювання пухлини, прогнозу захворювання, доведено їх безпечність та ефективність.

Проаналізовані особливості ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, на основі уніваріантного та мультиваріантного аналізу визначені найбільш вагомі фактори ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень, розроблені нові ефективні методи їх профілактики.

Проаналізовані віддалені результати хірургічного лікування пацієнтів з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози залежно від їх гормональної активності, ступеня злоякісності та поширеності процесу. За результатами багатофакторного аналізу визначені найбільш вагомі фактори впливу на прогноз захворювання.

На основі аналізу результатів дослідження розроблений індивідуалізований, мультидисциплінарний діагностично-лікувальний підхід до лікування пацієнтів з приводу нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

Ключові слова: нейроендокринна пухлина, інсулінома, нефункціонуюча нейроендокринна пухлина, лапароскопічні оперативні втручання, резекція підшлункової залози, органозберігальна операція на підшлунковій залозі.

АННОТАЦІЯ

Шкарбан В. П. Обоснование хирургической тактики у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2016.

В работе проанализированы результаты обследования и лечения 154 больных по поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. В основную группу включены 107 пациентов, которых лечили в 2008–2014 гг.; в группу сравнения – 47 пациентов, леченных в 2004–2007 гг. Возраст пациентов от 11 до 79 лет, в среднем – $44,9 \pm 14,7$ года. Женщин было 107 (69,5%), мужчин – 47 (30,5%).

Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы диагностированы у 92 (59,7%) пациентов, гормональноактивные – у 62 (40,3%). Гормональноактивные опухоли представлены преимущественно инсулиномами у 58 (93,5%) больных, у 3 (4,8%) – выявлена гастринома поджелудочной железы, у 1 (1,6%) – ВИПома. Гормональноактивные опухоли локализовались, как правило, в хвосте поджелудочной железы (в 37,2% наблюдений), нефункционирующие – в головке органа (у 45,3%).

Проведен сравнительный анализ информативности лабораторных и инструментальных методов обследования. Определены наиболее специфичные методы диагностики для каждого вида опухолей. На основе проведенного анализа разработаны и внедрены современные диагностические алгоритмы обследования пациентов с гормональноактивными и нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, оценена их эффективность. Использование алгоритма позволило повысить точность дооперационной топической диагностики гормональноактивных опухолей до 97,8%, при наличии нефункционирующих опухолей у 28,1% больных проведена дооперационная верификация диагноза.

На основе анализа результатов современных морфологических исследований нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы нами стратифицированы опухоли в соответствии с современной классификацией, установлены специфические критерии дифференциальной диагностики, оценены прогностические факторы для выбора оптимального вида и метода лечения. Проведен сравнительный анализ результатов морфологического исследования материала, полученного при пункционной биопсии, и резекционного материала. Доказана эффективность пункционной биопсии для установления предварительного дооперационного диагноза, однако этот метод не позволяет достоверно определить степень пролиферации опухоли и не может быть окончательным при установлении точного диагноза и выбора тактики активного наблюдения.

Доказана эффективность и безопасность выполнения лапароскопических оперативных вмешательств по поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Обоснованы показания к применению такого лечения.

Оценены возможности выполнения органосохраняющих операций на поджелудочной железе по поводу нейроэндокринных опухолей, разработаны новые методики и показания к таким вмешательствам.

На основе анализа результатов лечения локально распространенных форм нефункционирующих нейроэндокринных опухолей определены причины отказа от выполнения радикальных оперативных вмешательств, усовершенствованы методы оперативных вмешательств, доказана эффективность «агрессивной» хирургической тактики при таких формах опухолей. Это позволило достоверно повысить радикальность выполнения оперативных вмешательств на 10,9%.

Разработаны и внедрены в практику методы хирургического лечения метастатических и рецидивных форм нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, оценена их эффективность, определены критерии отбора пациентов, разработаны и индивидуализированы показания к каждому виду вмешательства.

На основе проведенного многофакторного статистического анализа определены наиболее достоверные факторы риска возникновения ранних послеоперационных осложнений у пациентов с нейроэндокринными опухолями при выполнении различных видов операций на поджелудочной железе, разработаны эффективные методы их профилактики, что позволило уменьшить частоту осложнений с 36,8% - в группе сравнения, до 15,0% – в основной группе.

Проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов по поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в зависимости от вида опухоли, стадии заболевания, пролиферативной активности. По результатам унивариантного и мультивариантного анализа определены достоверные факторы, которые влияют на показатели безрецидивной выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Наиболее достоверными критериями являются радикальность операции, степень пролиферативной активности опухоли и ее гормональная активность.

На основе анализа результатов проведенного исследования разработана индивидуализированная тактика диагностики и хирургического лечения пациентов по поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, доказана ее эффективность, разработаны рекомендации для выбора оптимального вида и метода лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, инсулинома, нефункционирующая нейроэндокринная опухоль, лапароскопические оперативные вмешательства, резекция поджелудочной железы, органосохраняющие операции на поджелудочной железе.

SUMMARY

Shkarban V. P. Justification of surgical management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. - Manuscript.

Dissertation for competition of scientific degree of the Doctor of medical sciences for the specialty 14.01.03 – Surgery. – Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology NAMS of Ukraine, Kyiv, 2016.

In the thesis we determined the features of epidemiology, clinical course and disease patterns of patients with various forms of pancreatic neuroendocrine tumors. Causes of late diagnosis were analyzed. The efficacy of different laboratory methods and instrumental examination in the diagnosis and differential diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors were determined. The obtained results allowed to develop

diagnostic algorithm for patients with functioning and non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors.

The features of morphological diagnosis and differential diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors were defined, its capabilities during preoperative examination and prognosis of the disease were evaluated.

The treatment tactics were developed and its effectiveness was proven in the management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors using an individualized approach , using advanced mini-invasive and standard surgery approaches , given the prognostic factors of postoperative complications and developed methods of their prevention.

Developed, implemented and evaluated the effectiveness of laparoscopic surgery and organ-sparing procedures in patients with functioning and non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors.

Methods of surgical treatment of locally advanced, metastatic and recurrent forms of pancreatic neuroendocrine tumors were implemented. We developed specific indications for each type of treatment, depending on the type of tumor, the prevalence of the process, the degree of tumor differentiation, prognosis of disease and have proved their safety and effectiveness.

The analysis of early postoperative complications in patients with pancreatic neuroendocrine tumors was performed. Using univariate and multivariate analysis the most important risk factors of early postoperative complications were identified and new and effective methods of their prevention were developed.

The analysis of long-term results of surgical treatment of patients with pancreatic neuroendocrine tumors was performed, depending on the hormonal activity of the tumor, the degree of malignancy and extension of the tumor. The most important factors that influence the prognosis were determined using multivariate analysis.

On the basis of these results the individualized, multidisciplinary diagnostic and treatment approach for the patients with pancreatic neuroendocrine tumors was developed.

Key words: neuroendocrine tumors, insulinoma, non-functioning neuroendocrine tumor, laparoscopic approach, resection of the pancreas, organ-preserving pancreatic surgery.