

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

На правах рукопису

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

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант
д. мед. н. професор
М. Ю. Ничитайло

Київ – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1 Сучасні принципи діагностики та лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози (огляд літератури)	
1.1. Історичні аспекти розвитку проблеми нейроендокринних пухлин підшлункової залози	16
1.2. Епідеміологія нейроендокринних пухлин підшлункової залози	18
1.3. Класифікація нейроендокринних пухлин підшлункової залози	21
1.4. Загальна характеристика та клінічна картина нейроендокринних пухлин підшлункової залози	28
1.5. Методи діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози	33
1.6. Хірургічне лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози	43
1.7. Консервативне лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози	52
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна клінічна характеристика хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	55
2.2. Клініко-лабораторні методи обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	61
2.3. Інструментальні методи обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	64
2.4. Патоморфологічні методи обстеження нейроендокринних	73

пухлин підшлункової залози	
2.5. Методики оперативних втручань при нейроендокринних пухлинах підшлункової залози	74
2.6. Методи статистичної обробки даних	78
РОЗДІЛ 3 ПЕРИОПЕРАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА	
НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ	
3.1. Клінічна характеристика нейроендокринних пухлин підшлункової залози	80
3.2. Результати лабораторних методів діагностики у хворих з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	84
3.3. Результати інструментальних методів обстеження у хворих з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	86
3.4. Результати лабораторних методів діагностики у хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	95
3.5. Результати інструментальних методів обстеження у хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	97
3.6. Результати інтраопераційних методів діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози	113
3.7. Порівняльна оцінка ефективності діагностичних методів обстеження хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	117
РОЗДІЛ 4 ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ	
4.1. Передопераційне лікування пацієнтів з нейроендокринними	124

пухлинами підшлункової залози	
4.2. Хірургічне лікування хворих з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	127
4.3. Хірургічне лікування хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	139
4.4. Хірургічне лікування метастатичних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози	147
4.5. Аналіз повторних радикальних оперативних втручань при нефункціонуючих нейроендокринних пухлинах підшлункової залози	154

РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА

НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

5.1. Загальна морфологічна характеристика нейроендокринних пухлин підшлункової залози	159
5.2. Морфологічна характеристика гормональноактивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози	167
5.3. Морфологічна характеристика нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози	173
5.4. Морфологічні особливості нейроендокринних пухлин підшлункової залози	175
5.5. Диференційна діагностика нейроендокринних пухлин із іншими пухлинами підшлункової залози	177
5.6. Порівняльний аналіз результатів патоморфологічного дослідження матеріалу пункційної біопсії та операційного матеріалу	180

РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА НАЙБЛИЖЧИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

6.1. Загальна характеристика післяопераційних ускладнень у	183
--	-----

пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози підшлункової залози	
6.2. Прогноз та профілактика післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози	194
6.3. Методи профілактики та лікування післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами	199
РОЗДІЛ 7 ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ	205
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	216
ВИСНОВКИ	242
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	245

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСЗК	артеріостимулюючий забір крові
ВП	вазоактивний інтестинальний поліпептид
ВСДК	великий сосочок дванадцятипалої кишки
ГНЕП	гормональноактивна нейроендокринна пухлина
ГПП	головна панкреатична протока
ДІ	довірчий інтервал
ДПК	дванадцятипала кишка
ДС	діагностична специфічність
ДЧ	діагностична чутливість
ЕУС	ендоскопіна ультрасонографія
ІОУС	інтраопераційна ультрасонографія
МЕН	множинна ендокринна неоплазія
МРТ	магнітнорезонансна томографія
МСКТ	мультидетекторна спіральна комп'ютерна томографія
НЕК	нейроендокринна карцинома
НЕП	нейроендокринна пухлина
ННЕП	нефункціонуюча нейроендокринна пухлина
ОЧП	органи черевної порожнини
ПЕТ-КТ	позитронно-емісійна комп'ютерна томографія
ПЗ	підшлункова залоза
ПДР	панкреатодуоденальна резекція
РЕА	раковомембріональний антиген
РЧА	радіочастотна абляція
СРС	сцинтиграфія рецепторів соматостатину
УЗД	ультразвукове дослідження
ЧЧЗКВ	черезшкірна черезпечінкова катетеризація ворітної вени
СА 19-9	carbohydrate antigen 19-9
HR	Hazard ratio

OR

Odds ratio

SSTR

соматостатинові рецептори

ВСТУП

Актуальність теми: Нейроендокринні пухлини органів травлення є достатньо рідкою патологією, що зустрічається з частотою 2-5 випадків на 100 тис. населення [1,2]. Однак за останні 30 років виявляємість даних пухлин збільшилась на 500%, що обумовлено в першу чергу стрімким розвитком та покращенням діагностичних можливостей [3]. В свою чергу, такий ріст захворюваності привернув до себе велику увагу лікарів у всьому світі, в середині 2000-х років було створено Європейське, а дещо згодом Північноамериканське товариство лікування нейроендокринних пухлин, метою яких є покращення допомоги пацієнтам з нейроендокринними пухлинами, створення та підтримка національних та світових реєстрів таких пацієнтів, проведення мультицентрових та мультинаціональних досліджень, розробка та впровадження сучасних стандартів діагностики та лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами [4-7].

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози складають від 2 до 4% від загальної онкологічної патології підшлункової залози та, за даними сучасних досліджень, цей показник невинно зростає. За останнє десятиріччя спостерігається не лише збільшення захворюваності нейроендокринних пухлин підшлункової залози, а й збільшення частки нефункціонуючих нейроендокринних пухлин, по відношенню до гормональноактивних, що на теперішній час складає 55-60% від всіх нейроендокринних пухлин підшлункової залози [8-12].

Специфічна клінічна картина гормональноактивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози дозволяє чітко встановити попередній діагноз, проте, незважаючи на це, дані літератури вказують на встановлення правильного діагнозу лише через 3-5 років після маніфестації захворювання у 15-21% пацієнтів, а дрібні розміри даних пухлин значно утруднюють їх топічну діагностику [13]. В той же час більшість нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози на доопераційному етапі

розцінюють, як протокові аденокарциноми, що призводить до неадекватної тактики лікування, виконання стандартних онкологічних резекцій підшлункової залози при доброякісних нейроендокринних пухлинах, відмови від виконання радикальних оперативних втручань при поширених формах даних пухлин. Однак, незважаючи на відсутність специфічної клінічної картини нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози, ряд сучасних досліджень вказує на значні кроки в доопераційній діагностиці при даній патології та на можливості верифікації діагнозу на доопераційному етапі, що однак потребує подальшого вивчення.

Єдиним ефективним методом лікування нейроендокринних пухлин, як і всієї онкологічної патології підшлункової залози залишається хірургічний метод. В той же час більш сприятливий прогноз нейроендокринних пухлин підшлункової залози, по відношенню до протокових аденокарцином та інших злякисних новоутворень підшлункової залози дозволяє розширити покази до хірургічного лікування таких хворих, виконувати органозберігаючі та лапароскопічні оперативні втручання при таких пухлинах [14]. Проте, на теперішній час, не розроблені показання та протипоказання для застосування цих методик, відсутні чіткі критерії виконання лапароскопічних операцій при даній патології.

Ряд досліджень вказує на покращення віддалених результатів хірургічного лікування поширених форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози, з метастатичним ураженням печінки. Проте, достатньо обмежена кількість пацієнтів в цих дослідженнях не дозволяє розробити чіткі критерії до виконання таких операцій.

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

Все це вказує на доцільність подальшого більш поглибленого вивчення проблеми нейроендокринних пухлин підшлункової залози, розробки та впровадження сучасного діагностичного-лікувального моніторингу пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що дозволить максимально точно встановити діагноз, визначати оптимальний вид та метод хірургічного втручання для кожного конкретного випадку, зменшити кількість незадовільних результатів лікування та покращити віддалені результати.

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 на наявність 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 підшлункової залози 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 та 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури)

1.1. Історичні аспекти розвитку проблеми нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Вперше пухлини, що характеризувалися нейроендокринними властивостями були описані в XIX сторіччі, Langhans (1867) описав щільну, грибоподібну, підслизову пухлину, з чіткими межами, що виступала в просвіт кишки, гістологічно вона була схожа на слабодиференційовану залозисту тканину, з добре розвиненою фіброзною стромою. Пізніше Lubarsch (1988) описав множинні пухлини здухвинної кишки з гіперплазією серозно-м'язової оболонки [9,15,16]. В 1890 році Ransom описав знахідку схожих пухлин та наявність супутніх клінічних симптомів, що включали діарею та задишку. В 1907 році Oberndorfer ввів термін «карциноїд» для визначення цих пухлин. Пізніше в 1914 році Gosset та P. Masson більш детально описали природу карциноїдних пухлин [3]. В 1938 році австрійський патолог F. Feyter запропонував теорію походження нейроендокринних пухлин (НЕП) з дифузної нейроендокринної системи, яку він охарактеризував не тільки як локалізовану в епітеліальних органах, але і як поодинокі клітини розповсюджені по всьому організму або локалізовані разом з протоковими клітинами підшлункової залози [17,18]. Однак науковці всього світу не зупинялися на досягнутому, в зв'язку з важливістю даної проблеми, вже в 1968 році A.G. Pearse запропонував концепцію APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) системи, що дозволила гістохімічно поділити складові попередньо запропонованої дифузної нейроендокринної системи. Класифікація базувалась на виділенні понад 40 різних типів клітин, що можуть виділяти поліпептидні гормони, експериментально було

визначено їх цитохімічний та ультраструктурний склад, що дозволило їх об'єднати, як одну біохімічну групу. І вже в 1969 році Угорські ендокринологи I. Szijj та K. Kovacs використали термін «Апудома» при описанні пацієнта з АКТГ-продукуючою медулярною карциномою щитоподібної залози [3,18,19].

В 1963 році Williams і Sander запропонували класифікацію всіх нейроендокринних пухлин за ембріологічним походженням, розділивши всі пухлини на 3 групи: пухлини, що виникають з проксимальної шлунково-кишкової трубки (foregut), та локалізовані в легенях, шлунку, верхній частині дванадцятипалої кишки (ДПК), підшлунковій залозі (ПЗ), друга група має походження з середньої трубки (midgut), та локалізовані в дистальній частині дванадцятипалої кишки, тонкій кишці, правій половині товстої кишки та апендикулярному відростку і третя група, що має походження з задньої або дистальної шлунково-кишкової трубки (hindgut), пухлини цієї групи знаходяться в поперечній, низхідній ободовій та прямій кишці [20].

Історичний розвиток нейроендокринних пухлин на своєму початку включав тільки гормональноактивні нейроендокринні пухлини (ГНЕП), ті що проявлялися специфічною клінічною картиною. В 1902 році E. Nicholls описав пухлину, що виникла з клітин островків Лангерганса, але лише з відкриттям інсуліну був описаний відповідний ендокринний синдром [13]. В 1927 році W.J. Mayo вперше провів операцію по видаленню злоякісної інсуліноми, а до 1990 року в літературі зустрічається опис понад 2000 випадків інсуліном [21]. Набагато пізніше лише в 1995 році американські хірурги R.M. Zollinger та E.C. Ellison зробили достатньо детальний опис випадків наявності островково-клітинної пухлини підшлункової залози у пацієнтів з надзвичайно агресивним перебігом виразкової хвороби [22]. З часом були описані й інші форми нейроендокринних пухлин.

Нейроендокринні пухлини є досить рідкої онкологічною патологією, однак за даними американського реєстру Surveillance Epidemiology and End

Results (SEER) за останні 30 років захворюваність нейроендокринними пухлинами збільшилась на 500% [5,23].

1.2. Епідеміологія нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози відносяться до пухлин епітеліальної природи з ендокринною диференціацією, що мають властивості до експресії специфічних гормонів та пептидів. За ембріологічним походженням вони відносяться до пухлин, що походять з проксимальної трубки шлунково-кишкового тракту (foregut) [24]. За своєю природою нейроендокринні пухлини підшлункової залози мають більш сприятливий перебіг захворювання ніж аденокарциноми, однак серед них також досить часто зустрічаються злоякісні, що уражують навколишні тканини, судини та мають віддалені метастази. За даними різних джерел нейроендокринні пухлини органів травлення зустрічаються з частотою 12-15 випадків на 1 млн. населення, серед них 7-21% складають пухлини підшлункової залози [25,26]. В літературі нейроендокринні пухлини підшлункової залози поділяють на гормональноактивні пухлини, що виділяють надмірну кількість специфічних гормонів або їх попередників і обумовлюють цим клінічну картину та нефункціонуючі, або так звані «німі» пухлини, які також можуть виділяти гормони але в невеликій кількості, що не визначає специфічної клінічної картини. За даними попередніх літературних джерел кількість гормональноактивних пухлин переважала над «німими» та складала 60-75%, неактивних від 10 до 44%, в середньому 30-35% [5]. Сучасні джерела літератури вказують, що частка клінічно неактивних пухлин значно зросла та складає 52-65%, це обумовлено покращенням діагностичних можливостей, що в більшості випадків дозволяє виявити останні при профілактичному огляді або обстеженні з приводу інших захворювань. Однак деякі автори наполягають на збільшенні не тільки виявлення але й захворюваності на нейроендокринні пухлини підшлункової залози, що пов'язують з

негативними факторами такими, як зміна продуктів харчування, впливом навколишнього середовища та ін. [27]

НЕП підшлункової залози складають 4-12 випадків на 1 млн. населення. Але ці дані ймовірно занижені, так під час проведення аутопсій в 1,22% випадків виявляють НЕП підшлункової залози [28-31].

В 2008 році Yao та спів. опублікували результати дослідження, в якому було проаналізовано 36 тис. пацієнтів з нейроендокринними пухлинами різної локалізації, що базувалося на даних національного реєстру пацієнтів США (SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results) з 1974 року. За даними цієї роботи було встановлено за 30 років, з 1974 по 2004 виявлення нейроендокринних пухлин збільшилось на 500% [32]. Даний показник, за даними останніх досліджень з різних країн, невинно зростає. Звичайно більшість дослідників пов'язують цей феномен в першу чергу з покращенням діагностичних можливостей, що також обумовлює значну перевагу на даний час гормонально неактивних пухлин [5,33].

Найбільш розповсюдженою гормональноактивною пухлиною підшлункової залози є інсулінома, захворюваність складає 1-3 випадки на 1 млн. населення на рік, найбільш часто дана пухлина виявляється в віці до 50 років, причому жінки хворіють частіше ніж чоловіки. В 10% випадків діагностують множинну локалізацію інсуліном, менше ніж в 10% вони є злоякісними. В середньому 5-10% всіх інсуліном виявляють в складі синдрому множинної ендокринної неоплазії першого типу (МЕН 1), при цьому в більшості випадків вони мають множинну локалізацію та до 25% можуть бути злоякісними [13,34-38].

Друге місце за частотою зустрічаємості серед всіх гормональноактивних новоутворень підшлункової залози займає гастринпродукуюча нейроендокринна пухлина (гастринома) та виявляється в 20-30% випадків. В той же час, за даними інших джерел питома вага гастрином не перевищує 15%. В сучасній літературі наводять дані, щодо виявлення 0,5-3 випадків гастрином на 1 млн. населення на рік [39,40] та

приблизно у 0,1% хворих з виразковою хворобою [9,41]. В більшості випадків гастринноми локалізуються в підшлунковій залозі, причому найбільш часто в головці підшлункової залози. В половині випадків пухлини є мультиценричними. Приблизно у 13-30% пацієнтів можна спостерігати позапанкреатичне розташування пухлин (підслизовий шар дванадцятипалої кишки, шлунок, початковий відділ тощої кишки). За даними літератури, в залежності від локалізації гастринноми можливо прослідкувати певну закономірність, так інтрапанкреатичні пухлини в більшості випадків мають діаметр понад 1 см, тоді, як дуоденальні, що виявляються, приблизно у 80% випадків, не перевищують 1 см [42]. Близько 60% гастринном є злоякісними пухлинами, причому при довготривалому перебігу захворювання частота їх малігнізації доходить до 90%. Доброякісні пухлини мають розміри 0,5-4 см (в середньому 2,5 см), злоякісні ж мають більші розміри та сягають 10-15 см і більше. Метастази в печінці частіше спостерігають при інтрапанкреатичній локалізації гастринном (50-55%). Пухлини, що знаходяться в стінці ДПК, метастазують в печінку менше ніж в 5%. випадків За даними С. Donow частота метастатичного ураження печінки залежить від розмірів первинної пухлини, при гастринномах менших ніж 1 см метастази в печінці виявляють не більше ніж у 5% хворих, при розмірах пухлини 1-3 см відповідно вже у 30%, а при більш великих новоутвореннях майже у 60% [43-45].

Достатньо рідкою за зустрічаємістю нейроендокринною пухлиною підшлункової залози є ВІПома, вона складає за даними різних джерел лише 2-5% від усіх гормонпродукуючих пухлин підшлункової залози [46,47]. До 2001 року в світовій літературі зустрічається описання не більше 150-180 випадків цієї патології [48-50].

Глюкагономи також відносяться до нейроендокринних пухлин підшлункової залози, що виявляють з частотою 1 випадок на 20 млн. населення на рік. Автори вказують, на виявляємість глюкагоном в 2-13% від всіх нейроендокринних пухлин підшлункової залози та 8% від функціонуючих. Локалізовані такі пухлини частіше в тілі та хвості та лише в

20% випадків вони можуть знаходитися в головці підшлункової залози [51-53].

Частина нейроендокринних пухлин підшлункової залози є проявом спадкових захворювань таких, як синдром множинної ендокринної неоплазії MEN 1 та хвороби Von Hippel-Lindau. У 40-90% хворих з MEN 1 спостерігають нейроендокринні пухлини в підшлунковій залозі, в більшості випадків 20-60% це гастриноми, в меншій кількості інсуліноми і лише в 5% випадків спостерігають глюкагономи, ВІПоми, соматостатіноми. При хворобі Von Hippel-Lindau частота виникнення нейроендокринних пухлин підшлункової залози знаходиться в межах 12-20%. Однак в більшості хворих ці пухлини функціонально неактивні та носять доброякісний характер [12,38,54-59].

1.3. Класифікація нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Тривалий час для нейроендокринних пухлин підшлункової залози існували досить спрощені схеми класифікації, що включали в себе розподіл на доброякісні пухлини – аденоми та злоякісні пухлини – карциноми, це не давало змоги адекватно поділити пухлини за своєю гістологічною структурою та обумовлювало багато труднощів в визначенні тактики лікування. В 1997 році E. Solcia та спів. запропонували нову більш сучасну схему класифікації, яку доповнили пухлинами з невизначеним потенціалом злоякісності . До них відносили пухлини, що повільно ростуть та мають хороший прогноз перебігу захворювання, при умові адекватно проведеного лікування, в першу чергу це видалення пухлини в межах здорових тканин [60]. Ця класифікація лягла в основу класифікації ВОЗ 2000 року, до якої ввійшло чотири групи, високодиференційовані нейроендокринні пухлини з доброякісним перебігом або невизначеним потенціалом злоякісності, високодиференційовані нейроендокринні карциноми з низьким рівнем злоякісності, низькодиференційовані нейроендокринні карциноми з високим

рівнем злоякісності, змішана форма – нейроендокринні аденокарциноми. В даній класифікації використані наступні критерії оцінки: наявність чи відсутність метастазів, місцева інвазія в навколишні тканини, розмір пухлини, периневральна та васкулярна інвазія, кількість мітозів та рівень індексу Ki67 [22,61].

Таблиця 1.1

Класифікація ВОЗ нейроендокринних пухлин ПЗ

I. Високодиференційована нейроендокринна пухлина	Доброякісна	<ul style="list-style-type: none"> • знаходиться в межах підшлункової залози, • розмір менше 2 см • відсутня інвазія в судини • ≤ 2 мітозів*, • ≤ 2 Ki67-позитивних клітин • функціонуюча інсулінома • нефункціонуюча.
	Доброякісна або з низьким рівнем злоякісності (з невизначеним потенціалом злоякісності)	<ul style="list-style-type: none"> • знаходиться в межах підшлункової залози, • розмір ≥ 2 см • відсутня інвазія в судини • > 2 мітозів*, • > 2 Ki67-позитивних клітин • Функціонуючі: інсулінома, гастрінома, VIPома, соматостатинома або ектопічний гормональний синдром • нефункціонуюча.
II. Високодиференційована нейроендокринна карцинома	З низьким рівнем злоякісності	<ul style="list-style-type: none"> • інвазія в сусідні органи та/або метастази • функціонуючі: інсулінома, гастрінома, VIPома, соматостатинома або ектопічний гормональний синдром • нефункціонуюча.
III. Низькодиференційована карцинома	З високим рівнем злоякісності	

Примітка. * - поле зору при великому збільшенні

При ретроспективному аналізі прогностичного значення трьохкомпонентної класифікації ВОЗ для нейроендокринних пухлин було встановлено, що зазначені категорії добре корелюють з виживаністю. За результатами аналізу 123 хворих з нейроендокринними пухлинами передньої кишки, що були стратифіковані за класифікацією ВОЗ 2000 року, було встановлено, що у пацієнтів з низькодиференційованими нейроендокринними карциномами виживаність була достовірно нижча, ніж у пацієнтів з високодиференційованими НЕП або карциномами, між тим при порівнянні високодиференційованих НЕП та карцином достовірної різниці не виявлено [62-65].

Однак з часом і ця класифікація перестала задовольняти хірургів, як досить велика і не достатньо зручна в практичній медицині. Тому в 2006 році Європейським товариством нейроендокринних пухлин була запропонована та затверджена TNM класифікація для нейроендокринних пухлин, в тому числі підшлункової залози [66,67]. Це дало змогу хірургам достатньо просто виставляти діагнози за зручною для себе схемою. Запропоновані критерії для розподілу пухлин по групах були розроблені за результатами двох міжнародних консенсусних конференцій з діагностики та лікування НЕП шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози та реалізована система розподілу цих пухлин за TNM [66,68].

Класифікація та система розподілу НЕП підшлункової залози, запропонована Європейським товариством по вивченню нейроендокринних пухлин (ENETS) представлена у табл. 1.2.

Таблиця 1.2

TNM класифікація НЕП ПЗ

Категорії TNM			
Т – первинна пухлина			
T _x	Оцінка неможлива		
T ₀	Відсутність ознак первинної пухлини		
T ₁	Пухлина не виходить за межі підшлункової залози, розмір пухлини < 2 см		
T ₂	Пухлина не виходить за межі підшлункової залози, розмір пухлини 2-4 см		
T ₃	Пухлина не виходить за межі підшлункової залози, розмір пухлини > 4 см, або інвазія пухлини в дванадцятипалу кишку або жовчну протоку		
T ₄	Пухлина з інвазією в навколишні органи (шлунок, селезінка, ободова кишка, наднирник) або в стінку магістральних кровоносних судин (черевний стовбур або верхня брижова артерія)		
	При множинних пухлинах будь-якої стадії Т необхідно додати (m)		
N – регіонарні лімфатичні вузли			
N _x	Оцінка регіонарних лімфатичних вузлів неможлива		
N ₀	Відсутність метастазів в регіонарні лімфатичні вузли		
N ₁	Наявність метастазів в регіонарні лімфатичні вузли		
M – віддалені метастази			
M _x	Оцінка віддалених метастазів неможлива		
M ₀	Відсутність віддалених метастазів		
M ₁	Наявність віддалених метастазів		
Стадії			
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Будь-яка стадія Т	N1	M0
IV	Будь-яка стадія Т	Будь-яка стадія N	M1

За даними деяких авторів було доведено, що на основі морфологічних характеристик функціонуючих та нефункціонуючих нейроендокринних пухлин (ННЕП) підшлункової залози прогнозувати потенціал злоякості

цих пухлин достатньо важко. Крім того зважаючи на неоднозначність точного визначення особливостей, що характеризують злоякісність НЕП ПЗ, залишається актуальним питання розробки єдиних критеріїв, що дозволили б точно визначати потенціал злоякісності та прогноз захворювання. З клінічної точки зору, більш раціональним було б не розподіл НЕП на «доброякісні» та «злоякісні», а зусилля направлені на виявлення прогностичних факторів. На теперішній час частина таких факторів визначена та доведена їх достовірність, до них відноситься: наявність метастазів в печінку, інвазія пухлиною лімфатичних та кровоносних судин, а також інвазія екстрамуральних структур [69-71].

Також слід зауважити, що деякі НЕП рецидивують незважаючи на відсутність будь-яких прогностичних ознак злоякісності, а інші пухлини не рецидивують навіть при наявності місцевої інвазії. Це значно ускладнює стратифікацію пацієнтів на групи високого та низького рівня рецидиву та смертності. В деяких дослідженнях автори робили спроби визначити прогноз захворювання ще й за такими параметрами, як анеуплоїдність пухлинних клітин, морфометричний аналіз, гіперсекреція онкогену Na-ras, гіперсекреція p-53 та ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) [72]. Більш точному прогнозуванню перебігу захворювання могло б допомогти об'єднання даних дослідження специфічних тканинних маркерів для різних стадій онкогенезу НЕП підшлункової залози та стандартних даних про морфологію пухлини. Але на теперішній час це питання залишається відкритим [73-76].

Дослідження з оцінки рівня злоякісності високодиференційованих нейроендокринних пухлин доводить доцільність використання системи, що передбачає три ступеня злоякісності. З метою визначення диференціації пухлини, в 2009 році в Гренаді на 6 щорічній конференції Європейського товариства нейроендокринних пухлин була прийнята достатньо проста класифікація запропонована G. Rindi та спів [63,68]. Система класифікації ENETS виділяє три ступеня злоякісності пухлини, критеріями розподілу є

кількість мітозів в 10 полях зору, при великому збільшенні та/або індекс проліферації Ki-67. Для оцінки Ki-67 рекомендовано використовувати антитіло MIB-1. Оцінку Ki-67 слід проводити при визначенні ділянок найбільш зафарбованих ядер в 2000 пухлинних клітин (часто це може бути периферія пухлини) [77-80]. Сучасна класифікація нейроендокринних пухлин за рівнем злоякісності пухлини представлена в табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Класифікація нейроендокринних пухлин за рівнем злоякісності

Ступінь злоякісності	Кількість мітозів (в 10 полях зору)	Індекс Ki-67 (%)
Ступінь 1 (G1) – низька	< 2	≤ 2
Ступінь 2 (G2) – проміжна	2-20	3 – 20
Ступінь 3 (G3) – висока	> 20	> 20

Прогностичну значимість класифікацій стадій та ступенів злоякісності, що запропоновано ENETS, було вивчено в ряді ретроспективних досліджень, та в цілому доведена достовірна кореляція цих класифікацій з виживаністю пацієнтів. Згідно аналізу результатів дослідження, в яке було включено 202 пацієнта з НЕП похідних переднього відділу первинної кишки, Rare U.F. та співавтори змогли чітко розділити пацієнтів за прогностичними групами, в залежності від стадії пухлини та ступеня її злоякісності [62,81].

Зважаючи, що ступінь злоякісності пухлини є предиктором клінічного перебігу захворювання та найважливішим критерієм гістопатологічної оцінки, визначення даного критерію при нейроендокринних пухлинах є обов'язковим для встановлення кінцевого діагнозу та визначення подальшої тактики ведення пацієнта. За деякими дослідженнями доведено, що для визначення ступеня злоякісності, підрахунок кількості мітозів потрібно окремо виконувати у всіх крупних метастатичних осередках, що пов'язано з гетерогенністю пухлини [82-84].

Загалом вважається, що високодиференційвані НЕП відповідають низькому або проміжному рівню злоякісності, тоді, як

низькодиференційовані відповідають високому ступеню злоякісності. Високодиференційовані НЕП ступенів G1 та G2, як правило характеризуються дифузною або інтенсивною експресією хромограніну А та синаптофізину [81,85-88].

Визначення некрозів в пухлині свідчить про її більш високу агресивність, що відповідає другому або третьому ступеням злоякісності, що потрібно підтвердити результатами підрахунку кількості мітозів та індексу проліферації. Третій ступінь відповідає низькодиференційованим нейроендокринним карциномам (НЕК) з високою мітотичною активністю, високим значенням індексу Ki-67, ділянками некрозу, значним зниженням експресії хромограніну А та інтенсивним забарвленням на синаптофізін [89-92].

В більшості випадків відрізнити високодиференційовані НЕП від низькодиференційованих нейроендокринних карцином не є складною задачею. Часто розрізнити НЕП низького та проміжного ступенів злоякісності є досить важко, особливо на основі біопсійного матеріалу. Тому виконання біопсії з метою верифікації діагнозу та встановлення ступеню злоякісності повинно включати адекватний забір матеріалу. На основі тонкогілкової аспіраційної біопсії встановити остаточний діагноз з визначенням рівня злоякісності не завжди можливо [93-95].

Деякі автори, вказують на важливий аспект патоморфологічної діагностики, в різних ділянках однієї пухлини (та в метастатичних осередках) можливо визначити різний ступінь злоякісності, в зв'язку з чим, з метою точного встановлення діагнозу важливо провести оцінку даних в різних ділянках пухлини. Крім того, можливо з часом підвищення ступеня злоякісності високодиференційованих НЕП. Цей факт потрібно враховувати при погіршенні клінічного перебігу захворювання у пацієнтів з вищезазначеними пухлинами. В деяких літературних джерелах описана трансформація високодиференційованих НЕП в більш високу ступінь злоякісності [95].

При деяких умовах можливий розвиток декількох первинних НЕП в межах одного органу, таким чином при сімейних мультицентричних НЕП в одному органі можуть знаходитися пухлини різного ступеня злоякісності.

Також в літературі існує досить цікава думка, що в цілому будь-які нейроендокринні пухлини не слід вважати доброякісними.

Крім того, гормональноактивні пухлини підшлункової залози поділяють відповідно гормонів та пептидів, які вони продукують в надмірній кількості. Найбільш поширеною гормонпродукуючою пухлиною підшлункової залози є інсулінома, за даними різних авторів вона складає 70-75% загального числа гормонпродукуючих пухлин підшлункової залози [96]. Далі ідуть гастрінома 15-30%, ВІПома 3-5%, глюкагонома 2-8%, соматостатінома 0,5-1% та інші пухлини, що зустрічаються в достатньо обмеженій кількості. К. Oberg та спів. (1993) окремо виділяють панкреатичну апудому, пухлину що виділяє панкреатичні поліпептиди, однак не проявляється специфічними клінічними симптомами [48,66,97].

1.4. Загальна характеристика та клінічна картина нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Клінічна картина нейроендокринних пухлин підшлункової залози є досить різноманітною, що залежить від форми пухлини. Нефункціонуючі НЕП ПЗ не мають специфічних симптомів, в більшості випадків діагностика таких пухлин є випадковою знахідкою, будь які клінічні прояви відсутні або клініка проявляється компресією пухлиною навколишніх тканин та органів. Відповідними симптомами є обтураційна жовтяниця, при локалізації пухлини в головці підшлункової залози, больовий синдром при блокуванні пухлиною головної панкреатичної протоки або інвазія пухлини в нервові сплетення поза межами підшлункової залози. Синдром портальної гіпертензії проявляється при інвазії пухлини в ворітну вену або її гілки. Доволі рідко, але в літературі зустрічаються описання клінічної картини дуоденальної

непрохідності, яка виникає при пухлинах великих розмірів локалізованих в головці та гачкоподібному відростку підшлункової залози [98].

Гормональноактивні нейроендокринні пухлини проявляються специфічними клінічними симптомами, в залежності від гормону, який вони виробляють в надлишковій кількості. Інсулінома, найбільш часта гормональноактивна пухлина підшлункової залози, за даними літератури, в 90-95% випадків є солітарною пухлиною, переважає у пацієнтів жіночої статі, відношення чоловіки/жінки, як 2/3, середній вік хворих 40-45 років. В більшості наукових праць, що включають велику кількість спостережень даних пухлин, автори відмічають, що в більше ніж в 80% випадків, пухлини мають розміри до 2 см, до 10% відсотків пухлин можуть бути злоякісними. За даними Європейського товариства нейроендокринних пухлин в 5-10% випадків інсуліноми є проявом синдрому множинної ендокринної неоплазії першого типу (МЕН 1). При синдромі МЕН 1 в більшості випадків інсуліноми носять множинний характер та 10-25% з них є злоякісними. Типовими симптомами при інсуліномі, які настроюють лікарів проводити діагностичний пошук в правильному напрямку є триада Whipple, яку він описав в 1944 році: 1) розвиток приступів спонтанної гіпоглікемії натщесерце та після фізичного навантаження, що може призводити до втрати свідомості; 2) зниження, під час приступу, рівня глюкози сироватки крові, нижче 2,2 ммоль/л; 3) швидке зняття приступу внутрішньовенним введенням або пероральним прийомом глюкози [73,74].

Недостатнє забезпечення мозку глюкозою призводить до так званої нейроглікопенічної симптоматики: двоїння в очах, порушення свідомості, дезорієнтація в просторі та часі, порушення мови, епілептоформним приступам, головному болю та головокружінню. За даними літературних джерел майже у 70% пацієнтів спостерігається збільшення ваги, ожиріння, що обумовлено постійним відчуттям голоду та необхідністю частого прийому їжі. На думку багатьох авторів, всі вищезазначені симптоми присутні у 25-90% випадків. На початку захворювання гіпоглікемічні

приступи носять інтермітуючий характер, але з часом такі стани можуть повторюватися щоденно та навіть по декілька разів на день [99-101].

За даними літератури доволі часто такі хворі лікуються в терапевтичних, потім в психоневрологічних стаціонарах (15-25%), доки встановлять правильний діагноз органічного гіперінсулінізму. На думку більшості спеціалістів це обумовлено невираженою клінічною картиною на початку захворювання, недостатнім досвідом лікарів, щодо цього захворювання, та в деяких випадках, ми стикаємося з активною мультигормональною пухлиною, що також змазує класичну клінічну картину інсуліноми та призводить до значних діагностичних труднощів. Все вищеперераховане призводить до тривалого анамнезу захворювання. Так за даними Н.М. Кузина (2001) та інших авторів, середня тривалість захворювання, від появи перших симптомів до встановлення правильного діагнозу становить 3-4 роки, а в деяких випадках доходить до 10 років [68,102,103].

Останнім часом в літературі зустрічаються випадки описання хворих з гіпоглікемією після прийому їжі не пов'язаною з інсуліновою, це обумовлено гіпертрофією та гіперплазією острівкових клітин, нейроглікемічні симптоми в даних випадках виникають приблизно через 4 години після прийому їжі [103].

Друга за частотою виникнення гормональноактивна пухлина підшлункової залози є гастринома. Вона зустрічається, за даними різних авторів, з частотою 0,5-3 випадки на 1 млн. населення, 60% з цих пухлин локалізовані в підшлунковій залозі, переважно в головці. За даними літератури, в 30-70% хворих, гастринома є проявом синдрому МЕН 1, тому в більшості випадків носить мультицентричний характер. При спорадичних формах гастрином генетичні дефекти не спостерігаються, однак останнім часом в закордонній літературі з'явилися повідомлення про мутацію гена МЕН 1, приблизно у 40% хворих зі спорадичними гастриномами. Більшість гастрином є злоякісними пухлинами та на момент встановлення діагнозу, за

даними літератури, метастази наявні у 70-80% пацієнтів, частіше метастазування відбувається в регіонарні лімфатичні вузли та печінку, однак ряд авторів вказують на метастазування гастриноми в кістки (до 12%) [75,104].

Клінічна картина гастрином обумовлена секрецією пухлиною великої кількості гастрину, це призводить до агресивного протікання виразкової хвороби, що практично не піддається лікуванню та супроводжується частими рецидивами та ускладненнями, гастроезофагальною рефлюксною хворобою та діареєю. Це є класичним синдромом Золлінгера-Еліссона, однак сучасні лікарські засоби направлені на зменшення секреції гастрину дуже «змазують» клінічні прояви, що значно погіршує своєчасну діагностику даного захворювання та може призводити до запущених форм хвороби з інвазією пухлин в судини та множинними метастазами [105,106].

Окремою групою ідуть гормональноактивні нейроендокринні пухлини підшлункової залози, що рідко зустрічаються, до них відноситься ВІПома, що виробляє вазоактивний інтестинальний поліпептид (ВІП). В більшості випадків ВІПома є солітарною пухлиною, що розташована в 70-80% випадків в дистальній частині підшлункової залози. За даними літератури, 50-60%, а по даним деяких окремих джерел до 85-100% ці пухлини є злоякісними, що часто метастазують в печінку (більше 50%) та лімфатичні вузли (більше 30%). Основні клінічні прояви у даних пацієнтів обумовлені надлишковою продукцією ВІП та характеризуються важкою водянистою діареєю секреторного походження, що не зменшується при утриманні від їжі. За даними літературних джерел у 53% пацієнтів вона виникає періодично, а у 47% має постійний перебіг [107]. В більшості випадків діарея перевищує 3 л/добу, що призводить до значних втрат рідини та електролітів, в основному калію та бікорбанату. Клінічна картина проявляється астеноїєю, судомами, порушенням серцевого ритму та може призводити до летальних наслідків [48,108,109].

Наступна пухлина цієї групи є глюкагонома, що виникає з α -клітин підшлункової залози та супроводжується типовим синдромом внаслідок надмірної кількості глюкагону та інших пептидів [110]. За даними літератури, більшість випадків цих пухлин є спорадичні та лише в 5,5-17% вони пов'язані з синдромом МЕН 1 [38]. Розмір глюкагоном може сягати 6 см та в понад 80% випадків вони мають злоякісний перебіг. Локалізовані дані пухлини частіше в хвості підшлункової залози. В більшості випадків, на момент встановлення діагнозу, при даних пухлинах наявні метастази. За даними літератури найбільш частими клінічними симптомами глюкагоном є некротична мігруюча ерітема в 65-80%, цукровий діабет до 75% випадків, стоматити, глосити, гінгівіти до 40% та діарея в 15-30%. Проведені дослідження доводять відсутність кореляції між рівнем глюкагону в сироватці крові, наявністю та важкістю уражень. Цукровий діабет розвивається за декілька років до виникнення ерітеми, але вона може виникати і ізольовано. Також при цьому захворюванні можуть розвиватися психічні розлади та збільшується частота тромбоемболічних ускладнень [95,111,112].

Ще одною гормональноактивною пухлиною, що достатньо рідко зустрічається є соматостатинома. До теперішнього часу в літературі описано до 200 випадків даної пухлини, розміри її можуть коливатися від 2 до 6 см. Проявляються данні пухлини місцевою реакцією, гіперсекреція соматостатину спостерігається лише у 11% та проявляється гіперглікемією (95%), холелітазом (68%), діареєю та стеатореєю (60 та 47% відповідно), гіперхлоргідрією (26%) та неспецифічними симптомами [113].

Для нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози нехарактерна специфічна клінічна картина, обумовлена гормональною гіперсекрецією. Однак клітини даних пухлин експресують специфічні маркери, хромогранін А, нейрон специфічну енолазу, синаптофізин, а також виробляють різні гормони та пептиди, однак в помірній кількості в порівнянні з гормональноактивними пухлинами [87]. Найбільш часто

нефункціонуючі НЕП ПЗ виявляють у віці 50-60 років, достовірної гендерної різниці за даними більшості авторів, при даних пухлинах не спостерігається [114,115].

Як вже було зазначено вище, частка нефункціонуючих нейроендокринних «інцеденталом» за останні декілька десятиріч значно зросла у всьому світі, що пов'язано, в першу чергу, з розвитком діагностичних можливостей [4].

Нефункціонуючі НЕП ПЗ також можуть входити до складу спадкових захворювань. Важливим моментом діагностики даних пухлин, при синдромі МЕН 1, є ретельна оцінка всієї паренхіми підшлункової залози, з метою виявлення множинного ураження. Розміри таких пухлин можуть коливатися від мікроаденом до пухлин великих розмірів. Нефункціонуючі НЕП ПЗ, що входять до складу МЕН 1 мають більш доброякісний прогноз захворювання [98,116,117].

Однак, незважаючи на відносно сприятливий прогноз нефункціонуючих НЕП ПЗ, відсутність специфічної або взагалі клінічної картини призводить до пізнього виявлення останніх. За даними різних дослідників на момент наявності клінічної картини, що обумовлена пухлинним ростом та компресією навколишніх органів та тканин, 60-72% пухлин мають локально поширені або поширені (наявність метастазів в регіонарні лімфатичні вузли та/або віддалені метастази) форми захворювання [63,115].

1.5. Методи діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Загальна частота виникнення випадків НЕП значно збільшилась від 1,1 на 100 000 населення в 1973 році до 5,25 на 100 000 в 2004 році. Такий рівень збільшення кількості НЕП, вказує в першу чергу на значний розвиток діагностичного комплексу, як на дооперційному етапі, так і

патоморфологічних методів обстеження, в тому числі імуногістохімії [4,32,118].

НЕП шлунково-кишкового тракту за даними різних авторів найбільш часто зустрічаються в тонкому кишечнику – 33,9%, в прямій кишці – 23,2%, ободовій кишці – 19%, шлунку – 7,5%, підшлунковій залозі – 7,5%, апендикулярному відростку – 6,6%. За даними сучасних досліджень, на момент встановлення діагнозу 60-85% нефункціонуючих НЕП підшлункової залози мають метастази [2,17,119].

Діагностика нейроендокринних пухлин підшлункової залози є достатньо складною, внаслідок невеликих розмірів пухлин та відсутньої або неспецифічної клінічної картини в випадках нефункціонуючих НЕП. Діагноз встановлюється на основі комплексу клінічних симптомів з використанням біомаркерів та результатів інструментальних методів дослідження [116,120,121].

Клінічні прояви інсуліноми обумовлені її гормональною активністю – високою секрецією інсуліну, що призводить до розвитку гіпоглікемії [82,122,123]. За даними Європейських протоколів обстеження та лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами, в тому числі підшлункової залози, діагноз інсуліноми може бути встановлений на основі наступних 6 критеріїв: 1) документоване підтвердження зниження рівня глюкози сироватки крові нижче 2 ммоль/л; 2) одночасне підвищення рівня інсуліну сироватки крові понад 6 $\mu\text{U/l}$; 3) рівень С-пептиду $\geq 200 \text{ pmol/l}$; 4) рівень проінсуліну $\geq 5 \text{ pmol/l}$; 5) рівень β -гідроксибутірату $\leq 2,7 \text{ ммоль/л}$; 6) відсутність сульфонілсечовини в плазмі та/або сечі [28,29,40,118].

Підтвердження органічного характеру захворювання досягається виконанням проби з голодуванням, яку проводять на протязі 72 годин. Проба вважається «золотим» стандартом діагностики органічного гіперінсулінізму, діагностична цінність її складає 95-100%. Розвиток гіпоглікемічної коми зі зниженням рівня глюкози менше 2,2 ммоль/л, що проходить після введення глюкози також є підтвердженням діагнозу інсуліноми [9,124,125]. Також при

виконанні проби з голодуванням слід оцінити рівень С-пептиду, проінсуліну та інсуліну в крові пацієнта [39]. У 75% хворих з інсуліномами проба є позитивна в перші 24 години [118,126,127].

Топічна діагностика НЕП підшлункової залози є достатньо складною. Методи візуалізації пухлинної патології підшлункової залози, такі, як ультрасонографія (УЗД) та мультidetекторна спіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) дозволяють виявити пухлину не більше ніж в 50%, а при дрібних розмірах пухлини менше ніж 1 см, чутливість знижується майже в 2 рази [20,128]. Чутливість трансабдомінальної ультрасонографії за даними 6 досліджень, до яких ввійшло 153 пацієнта склала в середньому 39% (17-79%) [129-134]. За даними Н.М. Кузина (2001) та співавторів чутливість трансабдомінальної ультрасонографії склала 34,3%, специфічність – 41,7%. З накопиченням досвіду визначення первинної пухлини та віддалених метастазів під час трансабдомінальної ультрасонографії доходить до 55-64%. Однак більшість авторів зазначає, що УЗД не є остаточним методом діагностики НЕП ПЗ, що в першу чергу обмежено розмірами пухлини [86,93,103,135].

За даними літератури, достатньо широке застосування в діагностиці нейроендокринних пухлин підшлункової залози отримала ендоскопічна ультрасонографія (ЕУС), що дозволяє виявити дрібні пухлини та визначити їх точну локалізацію. Чутливість ендоскопічної ультрасонографії у хворих з НЕП ПЗ складає приблизно 94%, а в комбінації з комп'ютерною томографією доходить до 100% [86,136]. На теперішній час проведений метааналіз, що включає 10 досліджень та 261 пацієнта з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, вказує на ефективність ендоскопічної ультрасонографії для діагностики даних пухлин в середньому близько 90% (77-100%) [63,66,74,123,137]. С.W. Anderson та спів. вказують на чутливість ЕУС 93%, а специфічність 95%, спираючись на дослідження, що проведено на 75 пацієнтах з НЕП ПЗ [138]. При інсуліномах ПЗ чутливість даного методу, за результатами 4 досліджень, в які ввійшли 86 пацієнтів складає 88-94%

[118,139], а у поєднанні з інтраопераційною ультрасонографією (ІОУС) збільшилась до 96% [30,140,141]. Важливу роль ендосонографія відіграє в виявленні множинного ураження підшлункової залози при синдромі МЕН 1, на що вказує ряд авторів, при цьому чутливість складає 55-88%. Однак незважаючи на високу ефективність ендоскопічної ультрасонографії існує ряд обмежень для її використання. ЕУС має досить обмежені покази при знаходженні пухлини в хвості підшлункової залози, також має низьку чутливість для діагностики гастрином стінки ДПК. Розміри пухлини менше 5 мм, також значно знижують ефективність даного методу, особливо при синдромі МЕН 1 [142-144].

Внаслідок того, що більшість доброякісних НЕП підшлункової залози мають невеликі розміри та рідко деформують контури підшлункової залози, для збільшення частоти їх виявлення рекомендовано використовувати мультidetекторну спіральну комп'ютерну томографію з обов'язковим внутрішньовенним контрастуванням. Інструментальна семіотика нейроендокринних пухлин ПЗ при МСКТ достатньо варіабельна та обумовлена розмірами пухлини, її структурою, наявністю ознак злоякісності [145]. Для НЕП ПЗ характерною ознакою є добре кровопостачання, що обумовлює візуалізацію гіперденсного утворення на фоні звичайної паренхіми підшлункової залози. За допомогою МСКТ, за даними М. Carlin та спів., в 80-90% випадків у пацієнтів з НЕП, можливо встановити наявність метастазів в регіонарні лімфатичні вузли та печінку. Тоді, як можливість виявлення первинної пухлини, при всіх гастроентеропанкреатичних нейроендокринних пухлинах, достовірно нижча, що в першу чергу, як і при інших методах інструментального обстеження, обумовлено кореляцією характеристик метода з розмірами новоутворення [86,146].

За рекомендаціями Європейського товариства лікування нейроендокринних пухлин, інсуліноми можливо найбільш ефективно діагностувати в артеріальну та портальну венозні фази МСКТ, тоді, як метастази в печінку та регіонарні лімфовузли виявляються лише в

артеріальну фазу [5,118,147]. Чутливість комп'ютерної томографії в діагностиці інсуліном, за даними різних авторів, складає 30-85%, що в більшості випадків залежить від розміру пухлини [77,148]. За даними Н. Гоуа та співавторів комбінація трьохфазної комп'ютерної томографії та ендоскопічного ультразвукового дослідження збільшує чутливість при НЕП ПЗ до 100% [149,150]. В той же час, чутливість МСКТ для діагностики метастазів в печінку у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, складає 78 – 99%, а специфічність 83 – 100% [9,151-153].

Виявлення пухлин розмірами менше 1 см, які в більшості випадків не деформують контур підшлункової залози, можливо лише за рахунок їх гомогенності та більш інтенсивного контрастування по відношенню до нормальної паренхіми підшлункової залози. Однак ряд авторів вказує на відносно низьку чутливість МСКТ у пацієнтів з гастріномами дрібних розмірів (34-52%), що обумовлено гетерогенністю даних пухлин незважаючи на дрібні їх розміри, множинним ураженням, а також можливою позапанкреатичною локалізацією [154-156].

При пухлинах великих розмірів, що в більшості випадків характерно для нефункціонуючих НЕП, під час комп'ютерної томографії можливо виявити негомогенність пухлини за рахунок кістозної дегенерації, некрозів, кальцинатів. Це в свою чергу може свідчити про відмінну від аденокарциноми природу пухлини та обумовлює необхідність додаткового дослідження для верифікації діагнозу на доопераційному етапі [113,141].

Важливим завданням комп'ютерної томографії наряду з визначенням локалізації пухлини є оцінка її злоякісності, поширеності процесу та стадії захворювання. Важливими ознаками злоякісності, що за даними ряду досліджень виявляють при МСКТ, є інвазія стінок навколишніх судин, інфільтративний ріст пухлини в сусідні органи, наявність метастазів в регіонарні лімфовузли та віддалені органи. Найбільш частим органом-

мішенню, в якому виявляють метастази НЕП ПЗ, як і при протокових аденокарциномах ПЗ є печінка.

Ряд дослідників вказують на непрямі ознаки злоякісності пухлини, що можуть бути візуалізовані при МСКТ: кальцинати, що зустрічаються в 20-25% випадків НЕП ПЗ, центральні некрози, гетерогенність пухлини за рахунок наявності солідного та кістозного компонента, а також неоднорідність судинної архітекtonіки, що проявляється судинною гетерогенністю пухлини [39,42,157].

За даними літератури магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів черевної порожнини (ОЧП) має високу чутливість (85-95%) в діагностиці як первинних нейроендокринних пухлин підшлункової залози, так і в виявленні метастатичного ураження печінки та лімфатичних вузлів. За даними Європейського товариства нейроендокринних пухлин, МРТ є більш ефективним методом ніж комп'ютерна томографія при виявленні новоутворень підшлункової залози невеликих розмірів [30,138]. За даними багатьох досліджень, інформативні зображення нейроендокринних пухлин підшлункової залози під час МРТ визначаються на T1, T2 зважених зображеннях, у вигляді гомогенних та негомогенних гіпоінтенсивних утворень та найбільш ефективним є T2 зображення з придушенням жиру, на якому дані пухлини представлені, як гіперінтенсивні утворення. Ряд авторів вказують на більш ефективне T2 зважене зображення при МРТ для диференційної діагностики метастазів НЕП в печінку та гемангіом печінки, за рахунок достовірно нижчої капілярної перфузії тканини метастазів. При великих розмірах пухлин на МРТ зображеннях, як і на МСКТ зображеннях, пухлини в більшості випадків мають гетерогенну структуру. Периферія новоутворення більш активно накопичує контрастну речовину в артеріальній фазі та менш інтенсивно в паренхіматозній. Зони некрозу, кістозні дегенерації контраст не накопичують та виглядають, як гіпоінтенсивні ділянки при T1 зважених зображеннях [158-161].

За даними аналізу досліджень по оцінці ефективності діагностичних можливостей МРТ у хворих з НЕП підшлункової залози, проведених за останній час, чутливість даного методу знаходиться в інтервалі 85-95% тоді, як специфічність дещо нижча 75-95% [54,55,162,163].

Деякі автори зазначають достовірно вищу ефективність МРТ у порівнянні з МСКТ, для виявлення та диференційної діагностики метастатичного ураження печінки при нейроендокринних пухлинах підшлункової залози. За даними 3 досліджень, в які ввійшли 74 пацієнта, було визначена чутливість МРТ, 80–85% для діагностики вторинного ураження печінки [115,150,164,165].

З метою доопераційної верифікації діагнозу та точної топічної діагностики нейроендокринних пухлин та їх метастазів, було розроблено ряд специфічних інструментальних методів обстеження. За даними багатьох досліджень доведено, що понад 50-80% нейроендокринних пухлин підшлункової залози експресують соматостатинові рецептори (SSTR) 2 (понад 80% пухлин) та 5 (близько 20% пухлин) типу. Дана властивість обумовила розробку та впровадження в практику методів обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ на основі поглинання ними препаратів, аналогів соматостатину [166]. Найбільш широке застосування, отримав метод радіоізотопного дослідження з препаратом аналогом соматостатину, що мічений радіоізотопною речовиною. За даними літератури в більшості випадків використовують [¹¹¹In] DTPA-octreotid, що має назву Октреоскан. Чутливість сцинтиграфії рецепторів соматостатину (СРС) з використанням Октреоскана, за даними досліджень провідних світових центрів з лікування нейроендокринних пухлин, складає 70-80% [45,51,153,167-169]. За даними М. Carlin та J. Yao дане дослідження обов'язково повинно бути включене в протокол обстеження пацієнтів з гастринпродукуючими пухлинами, які майже всі 100% експресують соматостатинові рецептори 2 типу. За їхніми даними чутливість СРС при гастриномах сягає 80%. Тоді, як при інсуліномах ПЗ, даний показник значно

нижчий, що пов'язано з досить низькою експресією доброякісними інсуліномами соматостатинових рецепторів 2 типу, близько 15%. При злоякісних формах інсуліном цей показник зростає до 50%, однак частка злоякісних інсуліном досить обмежена в загальній кількості даних пухлин [2,45,51,153,167-173].

Важливе місце, за даними літератури, СРС займає в виявленні метастазів в регіонарні лімфатичні вузли та печінку, чутливість цього методу складає 80-92% [172,174,175].

Незважаючи на досить високу чутливість та специфічність методу сцитніграфії соматостатинових рецепторів в діагностиці нейроендокринних пухлин, ряд авторів вказують на можливі ложнонегативні результати даного дослідження при окремих хронічних запальних захворюваннях, до яких вони відносять гранульоматоз Вегнера, саркоїдоз, а також ряд онкологічних захворювань таких, як холангіокарцинома, лімфома та ін. [176,177]

Важливим фактором, що обмежує виконання СРС у пацієнтів з НЕП ПЗ, є терапія препаратами аналогами соматостатину. Так пацієнти, що тривало отримують дану терапію, повинні проходити СРС безпосередньо перед наступною ін'єкцією препарату, що максимально знижує ризик отримання недостовірних результатів [99,178].

Наступним методом, що базується на специфічних властивостях нейроендокринних пухлин, щодо соматостатинових рецепторів, є позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ) зі специфічними трейсерами. За даними Європейських авторів, ПЕТ-КТ з ^{68}Ga -DOTATOC має більш високу чутливість та специфічність в діагностиці нейроендокринних пухлин по відношенню до сцинтиграфії рецепторів соматостатину. За даними локальних протоколів діагностики та лікування НЕП, даний метод замінив в багатьох країнах СРС [164]. Деякі автори вказують на високу специфічність ПЕТ-КТ с $[^{11}\text{C}]5\text{-hydroxytryptophan}$ ($[^{11}\text{C}]\text{НТР}$), що дозволяє виявити пухлини з недостатньою експресією соматостатинових рецепторів 2 типу, що не були візуалізовані при СРС. Також сучасні дослідження вказують на високу

ефективність ПЕТ-КТ з [^{11}C]НТР для виявлення осередків НЕП ПЗ менше 3 мм, що практично неможливо візуалізувати будь-якими іншими методами діагностики. Важливим моментом виконання ПЕТ-КТ у пацієнтів з НЕП, на що вказують деякі дослідники, є проліферативна активність пухлини, низькодиференційовані НЕП, що синтезують гормони в обмеженій кількості або взагалі не продукують, більш ефективно можуть бути візуалізовані на даному дослідженні з [^{18}F]fluorodeoxyglucosae (FDG), як і більшість аденокарцином, а не з вищеперахованими специфічними до нейроендокринних пухлин трейсерами [99,129,179-183].

Серед інвазивних методів обстеження направлених на встановлення діагнозу та визначення локалізації пухлини на теперішній час використовують ангиографічне дослідження гілок черевного стовбуру та верхньої брижової артерії, черезшкірний черезпечінковий забір крові з визначенням рівня імунореактивного інсуліну, а також забір крові з печінкових вен після внутрішньоартеріальної стимуляції різних відділів підшлункової залози з наступним визначенням рівня імунореактивного інсуліну та С-пептиду [19,110,184].

За даними ряду авторів виконання селективної целіакографії та верхньої мезентерикографії дозволяє у 60-80% хворих з нейроендокринною пухлиною підшлункової залози встановити правильний діагноз [69,122].

В той же час Machado M.C. та співавтори вказують на негативні моменти використання ангиографічного дослідження у хворих з НЕП ПЗ, це ложнонегативні результати та невідповідність даних до- та інтраопераційних методів обстеження, що можуть сягати 5-30% [41,82,185].

В 1971 році K.L. Wiechel вперше описав методику виконання черезшкірної черезпечінкової катетеризації ворітної вени (ЧЧЗКВ), а в 1975 році почали виконувати суперселективну катетеризацію вен підшлункової залози з забором крові та визначенням в ній імунореактивного інсуліну для топічної діагностики інсуліном. ЧЧЗКВ дозволяє у більшості пацієнтів визначити зону локалізації пухлини, чутливість даного методу за даними

літератури складає 70-95%. На діагностичні можливості методу в даному випадку не впливає розмір та розташування пухлини [68,95,114,186,187].

Однак незважаючи на всі свої переваги, методика проведення ЧЧЗКВ потребує складного технічного оснащення та високої кваліфікації спеціаліста, що виконує дане дослідження. Крім того при проведенні даної процедури можливий розвиток важких ускладнень, таких, як жовчепідтікання або кровотеча з пункційних отворів в печінці, тромбоз ворітної вени, який спостерігався в 2-4% випадків, кожне з цих ускладнень потребувало негайного оперативного втручання та могло призвести до летального результату [108,188-190].

В 90-ті роки був розроблений новий метод визначення локалізації інсуліном – забір крові з печінкових вен після внутрішньоартеріальної стимуляції різних відділів підшлункової залози 10% розчином глюконату кальцію з наступним визначенням рівня інсуліну та С-пептиду в пробах, що забирали на 30, 60, 120 секундах [191]. За даними різних авторів, чутливість даної методики сягає 89-100%, а специфічність – 95,2%. Тест артеріостимулюючого забору крові (АСЗК) виконують разом з проведенням селективної артеріографії басейну підшлункової залози. На теперішній час, даний метод використовують в досить обмеженій кількості випадків, для визначення інсулінпродукуючих пухлин [44,62,189,192].

Для інтраопераційної діагностики НЕП використовують інтраопераційну ультрасонографію, що дозволяє виявити пухлини підшлункової залози невеликих розмірів, оцінити інтраопераційну анатомію: відношення пухлини до головної панкреатичної протоки, загальної жовчної протоки та судин, оцінити наявність множинного ураження, що не було визначено на доопераційному етапі. Ряд авторів вважає, що інтраопераційна ультрасонографія є обов'язковим методом обстеження хворих з синдромом множинної ендокринної неоплазії, що дозволяє підвищити рівень діагностики НЕП підшлункової залози та вибрати оптимальну тактику лікування. Комбінація інтраопераційного ультразвукового дослідження та

ретельного пальпаторного дослідження підшлункової залози дозволяє в більшості випадків визначити локалізацію пухлини та максимально знизити рівень діагностичних помилок при пухлинах невеликих розмірів або множинних НЕП ПЗ [43].

За даними 4 досліджень, що включали 127 пацієнтів, частота виявлення НЕП ПЗ з використанням інтраопераційної ультрасонографії склала 74–96%. Тоді, як деякі автори вказують частоту виявлення пухлини при інтраопераційній ультрасонографії 95-100%. Ефективність цього методу, як і більшості доопераційних досліджень, в першу чергу залежить від розміру пухлини, що і обумовлює велику розбіжність в чутливості методу в різних джерелах літератури [193,194].

Таким чином, на сучасному етапі розвитку проблеми нейроендокринних пухлин підшлункової залози, питання своєчасної діагностики та доопераційної верифікації діагнозу залишається відкритим. Достатньо велика кількість досліджень присвячена оцінці ефективності діагностичних методів та впровадження нових методик, вказує на актуальність даного питання. Однак обмежена кількість пацієнтів в кожному дослідженні істотно впливає на різницю результатів між окремими центрами та обумовлює перспективу подальших більш глибоких досліджень.

1.6. Хірургічне лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози

За даними літератури хірургічне лікування є основним методом лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози, при відсутності нерезектабельних метастазів та важкої супутньої патології. Об'єм оперативного втручання залежить від характеру пухлини, її розміру та локалізації. Різні типи НЕП ПЗ мають різний прогноз захворювання, що в більшості випадків обумовлює вибір методу хірургічного втручання. Розмір пухлини також має вагомий вплив на вибір типу операції, деякі автори

вказують на залежність розміру пухлини, рівню її проліферативної активності та наявності метастазів [4,79,195-197]. Тоді, як дослідження Ch. Ferrone (2007), доводить відсутність кореляції між розмірами пухлини та наявністю метастазів в регіонарні лімфатичні вузли [198]. Наступним вагомим фактором, на який вказують більшість авторів, є локалізація пухлини. При розташуванні пухлини в тілі та хвості підшлункової залози, частина хірургів віддає перевагу резекції ПЗ зі спленектомією, чи зі збереженням селезінки, тоді, як при локалізації пухлини в головці ПЗ, більшість авторів, по можливості, виконують енуклеацію НЕП [199-201].

Серед хірургів, що займаються лікуванням пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози до теперішнього часу не сформована чітка доктрина, щодо вибору методу та виду хірургічного втручання при різних формах НЕП. Різні хірургічні підходи, не тільки в різних країнах, а і в різних клініках одного міста обумовлені відносно невеликою часткою НЕП ПЗ в загальному об'ємі всієї онкологічної патології підшлункової залози. Відносно доброякісний перебіг захворювання у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, дозволяє деяким авторам пропонувати пацієнтам з спорадичними пухлинами невеликих розмірів, менше 2 см, тактику активного спостереження. Тоді, як інші хірурги наполягають на активній хірургічній тактиці, незалежно від розміру пухлини, правомірність якої доводить ряд досліджень [21,115,201,202].

Тактика активного спостереження можлива лише при точній верифікації діагнозу з визначенням форми, стадії пухлини та проліферативної активності. Однак U. Knige та ряд інших дослідників, в своїх роботах вказують на неможливість достовірної та адекватної оцінки всіх вищеперерахованих показників, за результатами пункційної біопсії та відстоює активну агресивну хірургічну тактику, з виконанням класичних резекційних втручань та лімфаденектомією в більшості випадків [115,184,203-205].

В той же час багато досліджень вказують правомірність та безпечність виконання органозберігаючих операцій, в першу чергу до них відносяться енуклеація пухлини та атипова резекція ПЗ [206]. Основні критерії виконання органозберігаючих оперативних втручань вказані в літературі, це пухлини невеликих розмірів, без наявних ознак злоякісності, таких, як регіонарні та віддалені метастази, інвазія в судини та сусідні органи, що знаходяться на відстані 1,5-3 мм від головної панкреатичної протоки. Дані операції особливо активно виконують при інсуліномах ПЗ. Однак ряд авторів вказують на значно вищу кількість ранніх післяопераційних ускладнень при виконання органозберігаючих операцій. Перше місце серед ускладнень, як і при всіх операціях на ПЗ, займає зовнішня панкреатична нориця [207-210]. Значно більша кількість панкреатичних нориць після енуклеацій НЕП ПЗ, пов'язана з інтраопераційним пошкодженням головної панкреатичної протоки (ГПП) під час мобілізації пухлини чи при ушиванні паренхіми ПЗ після видалення пухлини [73,162,211-215].

За даними більшості хірургів, резекційні оперативні втручання показані при пухлинах, що прилягають до головної панкреатичної протоки, мають високий потенціал злоякісності, інтимно зв'язані з судинами або наявна їх інвазія в судини та сусідні органи, наявні регіонарні та віддалені метастази [54,216,217].

Панкреатодуоденальну резекцію (ПДР) при НЕП ПЗ виконують при злоякісних нейроендокринних пухлинах головки підшлункової залози, з можливою компресією загальної жовчної протоки, при наявності метастазів в регіонарні лімфовузли [210]. Однак, також існують роботи, що доводять ефективність дуоденозберігаючих резекцій головки підшлункової залози при НЕП без наявних ознак злоякісності. В той же час, більшість хірургів вказує на значно більшу кількість ускладнень при таких операціях по відношенню до класичних хірургічних резекцій ПЗ [96,218-224].

Дискусійним питанням до цього часу залишається необхідність оперативного втручання у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ в рамках

синдрому МЕН 1, особливо невеликих розмірів. Деякі автори вказують на необхідність динамічного спостереження у таких хворих, що обумовлено низьким рівнем ризику малігнізації таких пухлин та відсутністю даних щодо збільшення тривалості життя у таких пацієнтів після хірургічного лікування [38,225-228].

Виконання дистальних або лівосторонніх резекцій ПЗ є стандартом лікування пацієнтів з НЕП, що локалізовані в лівому анатомічному відділі ПЗ, при відсутності умов для виконання органозберігаючих операцій. Однак дискусійним залишається питання збереження селезінки при даних оперативних втручаннях. Частина хірургів достатньо активно виконують дистальні резекції ПЗ зі збереженням селезінки та вказують в своїх дослідженнях на відсутність достовірної різниці безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів по відношенню до резекцій ПЗ зі спленектомією [229]. Технічний аспект збереження селезінки при дистальній резекції ПЗ, на теперішній час, практично вирішений, більшість хірургів віддає перевагу збереженню селезінкових артерії та вени (метод Kimura), тоді, як інша частина достатньо успішно виконує дані операції з лігуванням селезінкових судин (метод А. Warshaw), достовірної різниці в виникненні післяопераційних ускладнень при порівнянні даних методиках не виявлено [96,121,161,195,230-232].

Останнє десятиріччя, в зв'язку з активним розвитком лапароскопічної хірургії ПЗ, проведено багато досліджень, що доводять безпечність та ефективність виконання лапароскопічних оперативних втручань у пацієнтів з НЕП ПЗ. L. Fernandez-Cruz (2008) в своєму дослідженні вказує, на безпечність та ефективність виконання лапароскопічних оперативних втручань у пацієнтів з доброякісними та злоякісними НЕП ПЗ [233]. При невеликих доброякісних пухлинах він рекомендує віддавати перевагу енуклеаціям пухлини, а при злоякісних пухлинах вказує на виконання стандартних онкологічних резекцій ПЗ з регіонарною лімфаденектомією [234-237].

За даними літератури, кількість післяопераційних ускладнень при лапароскопічних операціях на підшлунковій залозі відповідає такому показнику при відкритих оперативних втручаннях, однак інші показники, такі, як тривалість госпіталізації, час післяопераційної реабілітації та косметичний ефект значно кращі у пацієнтів після лапароскопічних оперативних втручань [14,224,230,238-242].

Більшість досліджень доводить, що основним та в більшості випадків єдиним ефективним критерієм виліковування пацієнта та вагомим чинником прогнозу захворювання у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози є радикальність оперативного втручання. Тому настільки важливу роль відводять вибору оптимального оперативного втручання у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ [7,243-245].

Хірургічне лікування гормонпродукуючих пухлин має свої особливості в залежності від виду пухлини. Найбільш поширені інсулінпродукуючі пухлини, в більшості випадків є солітарними та майже в 90% мають доброякісний перебіг. Тому при даній патології більшість авторів віддає перевагу, як вже зазначалося вище, органозберігаючим оперативним втручанням [246]. Однак нерідко при знаходженні пухлини всередині органа та контакті останньої з головною панкреатичною протокою слід виконувати резекційні оперативні втручання, з метою попередження пошкодження ГПП. Найбільш важливим фактором ефективності хірургічного лікування інсуліном є доопераційна топічна діагностика. При неможливості встановлення доопераційної локалізації інсуліноми або сумнівного результату, що обумовлено невеликими, менше 1 см розмірами пухлини, слід використовувати інтраопераційну ультрасонографію [247-249].

Більшість авторів вказує, що оперативне лікування інсуліном повинно супроводжуватися ретельною пальпацією підшлункової залози та при потребі або, за даними окремих хірургів, в обов'язковому порядку, інтраопераційною ультрасонографією підшлункової залози [250]. Виконання енуклеації пухлини або її резекції частіше вирішується під час операції та

залежить від факторів перерахованих вище. Резекційні операції (дистальна або центральна резекція) в більшості випадків виконують зі збереженням селезінки. Панкреатодуоденальну резекцію при інсуліномах виконують в дуже обмеженій кількості випадків [251,252].

Останнім часом все більша кількість робіт присвячена лапароскопічному лікуванню інсулінпродукуючих пухлин підшлункової залози. На теперішній час зустрічаються дослідження з набором 35-50 пацієнтів, яким виконані лапароскопічні оперативні втручання з приводу інсуліном. Автори вказують на встановлення показів до виконання даних втручань, таких, як чітко встановлена доопераційна локалізація пухлини, технічно зручне розташування – тіло та хвіст підшлункової залози [253]. Однак, ряд хірургів вказують, що з накопиченням досвіду, появою та використанням лапароскопічної інтраопераційної ультрасонографії, кількість протипоказань до виконання лапароскопічних втручань значно зменшується [254-256]. За даними літератури, лапароскопічні енуклеації інсуліном превалюють над резекційними операціями, однак виконання дистальних резекцій підшлункової залози зустрічається також в достатній кількості [257-259].

На теперішній час головним правилом лікування інсулінпродукуючих пухлин, на якому наполягають більшість хірургів, при будь-якому способі оперативного втручання є уникнення так званих «сліпих» резекцій підшлункової залози [211,225,226,250,260].

Радикальне хірургічне лікування, за даними різних досліджень, в 90% випадків призводить до одужання хворого. Виконання лімфаденектомії при оперативних втручаннях з приводу інсуліном практично не виконується [261]. Однак в ряді робіт, зустрічаються випадки злоякісних інсуліном з наявними метастазами в регіонарні лімфатичні вузли та печінку, що доводить ефективність агресивної хірургічної тактики з виконанням резекції ПЗ, лімфаденектомії та видалення віддалених метастазів [158,212,246].

Частина авторів звертає увагу на особливості лікування пацієнтів з інсуліномами та іншими гормонпродукуючими НЕП ПЗ у пацієнтів з синдромом множинної ендокринної неоплазії. При даній патології можливе множинне ураження ПЗ, з наявністю двох або декількох пухлин, що може бути не діагностовано на доопераційному етапі та під час операції, та обумовити негативний результат лікування. В той же час, дослідження провідних спеціалізованих центрів лікування пацієнтів з НЕП доводять, що при дотриманні всіх правил обстеження таких хворих у 68-96% пацієнтів можливе встановлення точного топічного діагнозу та видалення всіх пухлин ПЗ, що є запорукою успішного лікування [54,55,162,228,262,263].

Хірургічне лікування гастрином має свої особливості. Основними дослідженнями доведено, що більшість даних пухлин є злоякісні, а на момент встановлення діагнозу у 70-85% пацієнтів існують мікрометастази. Тому при даних пухлинах більшість хірургів притримується агресивної хірургічної тактики з виконанням класичних резекцій ПЗ та обов'язковою лімфаденектомією [205,261,264,265]. Проведені роботи заперечують можливість використання лапароскопічних методик при цій патології, що не дають змоги виконати адекватну пальпаторну ревізію, як паренхіми ПЗ, так і стінки ДПК, де також можливе розташування гастринпродукуючих пухлин [266]. Прогноз даних пухлин набагато гірший ніж при інсуліномах, ряд досліджень вказує на високий процент рецидивів захворювання на протязі 5 років у 55-80% пацієнтів зі спорадичними пухлинами [267]. Хірургічне лікування синдрому Золлінгера-Еллісона при синдромі МЕН 1, як правило не призводить до повного одужання пацієнта, що пов'язано з множинним ураженням, як ПЗ, так і стінки ДПК, де можуть знаходитися пухлини дуже дрібних розмірів. Також частина досліджень вказує на значно більш високу проліферативну активність та, як наслідок, більш негативний прогноз у пацієнтів з гастриномами розташованими в паренхімі ПЗ, у порівнянні з такими пухлинами екстрапанкреатичної локалізації [96,159,268].

За даними літератури, виконання резекцій шлунка та гастректомій у хворих з синдромом Золінгера-Еллісона, останнім часом, практично не використовують та виконують лише при неможливості прийому антисекреторних препаратів у пацієнтів з поширеними формами гастрином [160,265].

Дослідження що висвітлюють питання хірургічного лікування рідких форм гормональноактивних нейроендокринних пухлин ПЗ, практично не представлені в літературі, що обумовлює досить незначну кількість даних пухлин в окремому центрі. Однак, як і при всіх інших формах пухлин, дані новоутворення підлягають оперативному лікуванню, від якого залежить від проліферативної активності пухлини [150,164].

Хірургічне лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин, як і гормональноактивних залежить від багатьох факторів. Агресивна хірургічна тактика, як при аденокарциномах, на яку вказують ряд авторів, не завжди виправдана. При доопераційній верифікації діагнозу та відсутності ознак злоякісності, частина хірургів віддає перевагу органозберігаючим операціям [269]. Як доводять дослідження великих груп пацієнтів з НЕП ПЗ, частка енуклеацій при нефункціонуючих НЕП значно менша ніж при гормональноактивних. Однак при невеликих розмірах новоутворення, до 3 см, що не має контакту з головною панкреатичною протокою, частина хірургів віддає перевагу органозберігаючим операціям [120,150,161,270-272].

За результатами літератури, агресивна хірургічна тактика при локально поширених формах НЕП, достовірно покращує віддалені результати, досягаючи, за даними деяких досліджень, 5-ти річної виживаємості на рівні 60-66%, що є досить високим результатом [52,80,200,273-276].

Останнім часом все більшу увагу приділяють хірургічному лікуванню поширених форм НЕП ПЗ з наявністю метастазів в печінку. М. Krausch (2014) в своєму дослідженні доводить ефективність тактики неанатомічної резекції печінки у пацієнтів з НЕП при дифузному метастатичному ураженні печінки. Європейський протокол лікування нейроендокринних пухлин у

пацієнтів з метастатичним ураження печінки, рекомендує максимальне впровадження хірургічних методів лікування, що достовірно підвищує 5-річну виживаність пацієнтів з 20-30% без видалення метастазів, до 55-65% при виконанні даних оперативних втручань [25,272,277-286].

Паліативні резекційні операції при НЕП ПЗ виконують при поширених формах гормональноактивних пухлин, що, за даними літератури, дозволяє більш чітко контролювати клінічні симптоми захворювання, однак більшість досліджень вказує на правомірність та ефективність таких втручань лише при видаленні 90% пухлинної маси, разом з первинним осередком. Частина дослідників вказує на відсутність достовірної різниці загальної специфічної виживаності пацієнтів після паліативних резекцій та без них [4,21,79,280,287,288].

Також при нерезектабельних метастазах НЕП в печінку, частина авторів рекомендує комбіноване використання резекції органу та радіочастотної абляції (РЧА) осередків, що залишилися [70,273,289,290].

Частина авторів, при нерезектабельних метастазах НЕП в печінку, пропонує виконувати трансартеріальну емболізацію та хіміоемболізацію ураженої ділянки печінки. За деякими дослідженнями використання комбінованої тактики лікування підвищує загальну виживаність даних пацієнтів [202,290-293].

В літературі останнім часом з'явилися дослідження оцінки сучасного методу – пептидорецептор радіонуклідної терапії, що також достатньо ефективно використовують у пацієнтів з НЕП ПЗ при метастатичному ураженні печінки [284,287,291,294].

Однак, незважаючи на важливе місце хірургічних втручань у пацієнтів з поширеними формами нейроендокринних пухлин ПЗ, що достовірно підвищують загальну виживаність, провідні фахівці в цьому питанні, рекомендують проведення комбінованого лікування таких пацієнтів з використанням усього спектру сучасних методів лікування. R. Salazar (2013) запропонував алгоритм лікування пацієнтів з поширеними формами

нейроендокринних пухлин, в якому перше місце займають хірургічні методи, однак також важливе місце займає адекватно підібрана хіміо-, таргетна чи біотерапія в залежності від форми пухлини та її патоморфологічних характеристик [155,295-298].

1.7. Консервативне лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Медикаментозна терапія нейроендокринних пухлин підшлункової залози може бути симптоматичною, при гормональноактивних пухлинах, однак більшість дослідників вважає дану терапію ефективною лише для підготовки пацієнта до оперативного лікування, або в термінальних стадіях захворювання. Тоді, як зазначалося вище, при поширених формах НЕП ПЗ разом з хірургічними методами велику увагу приділяють комбінованій терапії. За даними літератури, на сучасному етапі розвитку лікування пацієнтів з НЕП ПЗ, існують три основні групи препаратів, що активно використовують [30,194,201,299-301].

Біотерапію препаратами аналогами соматостатину, широко використовують при гормональноактивних та нефункціонуючих НЕП ПЗ. Важливим моментом призначення даних препаратів, на що вказують деякі автори, є визначення осматостатинових рецепторів в структурі пухлини. Проведені мультицентрові мультинаціональні дослідження ефективності аналогів соматостатину при різних формах НЕП доводять достатньо високу їх ефективність, в тому числі і при високодиференційованих НЕП ПЗ. Однак більшість авторів вказує на стабілізацію процесу і лише у 4% пацієнтів на антипроліферативний ефект [107,194,273,302-306].

За даними Європейського товариства нейроендокринних пухлин, ефективність призначення ад'ювантної хіміотерапії після радикально проведеного оперативного втручання у пацієнтів з НЕП ПЗ не доведено. Однак більшість авторів вказує в своїх дослідженнях, що при поширених

формах НЕП ПЗ, наявності віддалених метастазів, рецидиві захворювання проведення хіміотерапевтичного лікування у 35-57% хворих призводить до стабілізації пухлинного росту, а у 15-32% до регресії пухлини. На теперішній час розроблені протоколи призначення хіміотерапевтичних препаратів, так при НЕП ПЗ G2 найбільш ефективною за даними проведених досліджень є комбінація двох з вищеперерахованих препаратів, стрептозотоцин, доксорубіцин та 5-фторурацил. За даними літератури використання комбінації даних препаратів дозволяє досягти стабілізації процесу у 9-78% пацієнтів, часткової відповіді у 5-36% та повної відповіді у 2,4-7% пацієнтів, однак останній показник досягнуто лише в 2-х дослідженнях. Слід зауважити, що системна хіміотерапія не є першою лінією терапії у пацієнтів з високодиференційованими НЕП ПЗ, а призначається лише при неефективності біотерапії препаратами, аналогами соматостатину [291,298,307-312].

На відміну від високодиференційованих НЕП ПЗ, при низькодиференційованих нейроендокринних карциномах (НЕК G3) хіміотерапію використовують, як терапію першої лінії. За даними досліджень, найбільшу ефективність при даній формі проявила комбінація етапозиду та цисплатини, що дозволяє досягти об'єктивну відповідь майже у 40% пацієнтів. Однак в той же час, ряд досліджень доводить достатньо коротку медіану тривалості ефекту відповіді, медіана безрецидивної виживаємості становить близько 9 місяців [24,313-315].

Найбільш сучасною групою препаратів для лікування хворих з нейроендокринними пухлинами, в тому числі підшлункової залози, є таргетні препарати [316-318]. За даними сучасних досліджень найбільшу ефективність виявлено у препаратів інгібіторів тирозинкінази – сунітініб та інгібіторів mTOR (mammalian target of rapamycin) – еверолімус. Проведене дослідження RADIANT III показало достовірно вищу безрецидивну виживаність у пацієнтів з поширеними формами НЕП ПЗ, що отримували еверолімус (11,0 міс.) по відношенню до плацебо (4,5 міс.)

[63,110,311,315,319-323]. Тоді, як японські дослідники, що також приймали участь в даному дослідженні вказують на ще більш вагому різницю, 19,4 місяців при отриманні еверолімуса по відношенню 2,8 місяців при плацебо [324-328].

Таким чином питання діагностики та лікування хворих з нейроендокринними пухлинами на теперішній час не лише залишається відкритим, а все більше стає актуальним. Це обумовлено збільшенням можливостей методів діагностики, що потребує упорядкування, оцінки їх ефективності та розробки діагностичних алгоритмів для різних типів нейроендокринних пухлин. Актуальним є визначення оптимальної тактики хірургічного лікування при різних видах НЕП ПЗ та стадіях захворювання. Оцінка ефективності та безпечності мініінвазивних оперативних втручань та визначення їх місця в лікуванні нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Визначення оптимальних методів хірургічного лікування поширених форм нейроендокринних пухлин ПЗ та розробка схем лікування. Всі ці питання на сучасному рівні недостатньо розкриті та потребують подальшого дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна клінічна характеристика хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

В роботі проведено аналіз результатів обстеження та лікування 154 хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що знаходились на лікуванні в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, в період з 2004 по 2014 рр. Основну групу склали 107 хворих, що були проліковані з 2008 по 2014 роки, групу порівняння склали 47 хворих, що знаходились на лікуванні з 2004 по 2007 рр. З 2004 по 2007 роки виконували ретроспективний набір матеріалу, з 2008 по 2014 роки проспективний, обидві групи є невібірковими.

В обох групах хворі були поділені на дві окремі підгрупи, згідно гормональної активності пухлини, що обумовлено відмінностями клінічної картини, діагностичної програми та тактикою хірургічного лікування пацієнтів з гормональноактивними та нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами ПЗ. Розподіл хворих представлено в таблиці 2.1.

Гормональноактивні пухлини в обох групах були представлені в більшості випадків інсулінпродукуючими пухлинами, інсуліномами, крім того в основній групі ми спостерігали 2 хворих з гастринпродукуючими пухлинами підшлункової залози (гастриномами) та 1 хворого з ВІПоною. В групі порівняння крім інсуліном у 1 пацієнта спостерігали гастриному ПЗ. Слід зауважити, що хворі з гастриномами позапанкреатичної локалізації в дослідження включені не були.

Гормональноактивні пухлини, в нашому дослідженні, в більшості випадків – 66,1% (41 пацієнт) мали доброякісний перебіг і лише у 30,7% (19

пацієнтів) були злякисними. У 2 (3,2%) пацієнтів з органічним гіперінсулінізмом, включених в наше дослідження оперативні втручання та морфологічну діагностику не виконували. В групі нефункціонуючих НЕП ПЗ, ми спостерігали перевагу злякисних новоутворень ПЗ – 77,2% (71 пацієнт), по відношенню до 22,8% (21 пацієнт) доброякісних.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих з НЕП ПЗ за гормональною активністю

Роки	Характер пухлин		Разом
	Гормональноактивні пухлини	Нефункціонуючі пухлини	
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
Разом	62	92	154

Примітка. ^{*} – Основна група n – 107, ^{**} – Група порівняння n – 47

Основна група пацієнтів та група порівняння були репрезентативні за віком та статтю. В обох групах хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози ми відмічали перевагу жінок (69,5%) у порівнянні з чоловіками (30,5%). При аналізі даних хворих з гормональноактивними та нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози гендерної відмінності в цих підгрупах не відмічено. Розподіл хворих з НЕП ПЗ за статтю представлений в таблиці 2.2.

Вік пацієнтів включених в дослідження коливався від 11 до 79 років, в середньому становив $44,9 \pm 14,7$ років. Найбільш чисельну групу склали жінки у віці від 40 до 60 років.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих з НЕП ПЗ за статтю

Характеристика групи	Жінки		Чоловіки		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна група	69	44,8	38	24,7	107	69,5
Група порівняння	34	22,1	13	8,4	47	30,5
Разом	103	66,9	51	33,1	154	100,0

Середній вік пацієнтів в основній групі склав $44,7 \pm 12,6$ років, в групі порівняння $46,4 \pm 11,8$ років. Більшість хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози склали пацієнти відносно молодого та працездатного віку, що вказує на високу соціальну значимість лікування даної патології.

В нашому дослідженні були визначені відмінності вікової належності пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози в залежності від гормональної активності пухлини. Гормональноактивні пухлини, зокрема інсуліноми, що переважали в нашому дослідженні, в більшості випадків мали місце в віці від 30 до 50 років, тоді, як нефункціонуючі НЕП ПЗ переважали у пацієнтів з 40 до 60 років, що однак не виключає появи даних пухлин, як в молодому віці (<30 років), так і в похилому (>60 років). Також вікові особливості були відмічені у хворих з множинними нейроендокринними пухлинами ПЗ, всі дані пацієнти мали вік до 40 років. Розподіл за віком хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози представлений на рисунку 2.1.

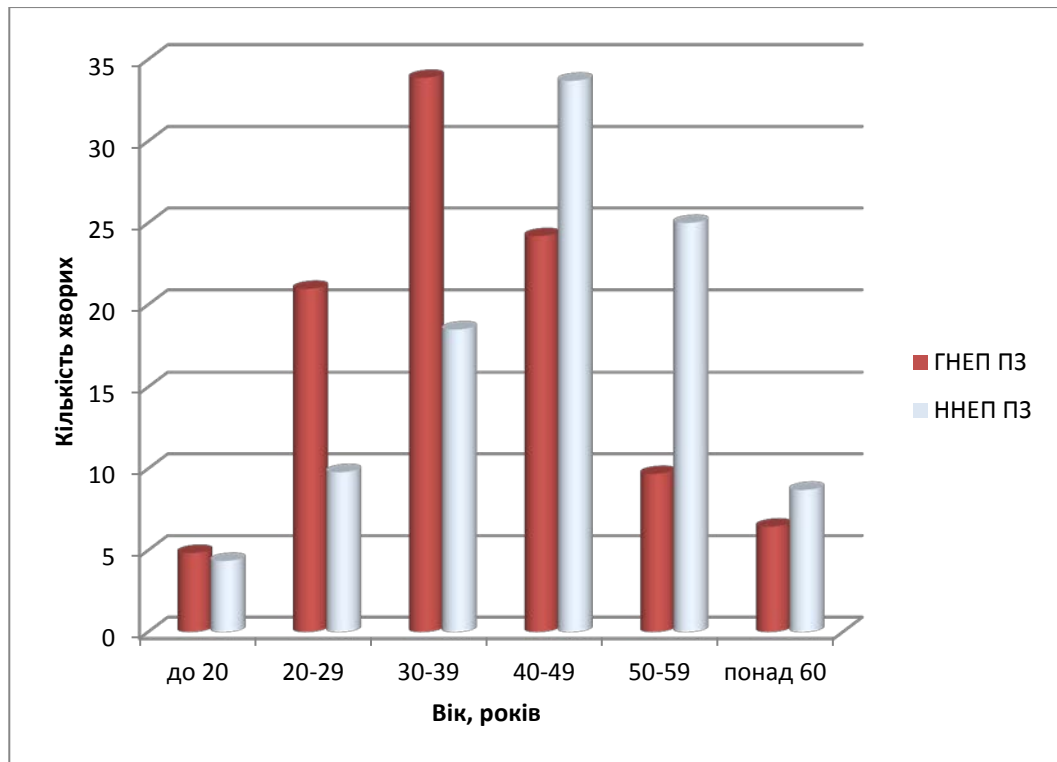


Рис. 2.1. Розподіл хворих з нейроендокринними пухлинами ПЗ за віком.

За локалізацією первинної пухлини хворі з гормональноактивними та нефункціонуючими НЕП ПЗ мали свої особливості та були розподілені наступним чином: гормональноактивні пухлини в обох групах переважали в хвості підшлункової залози, в основній групі – 37,2% пацієнтів, в групі порівняння – 42,1%, в меншій кількості вони були локалізовані в головці підшлункової залози: 25,6% – основна та 26,3% – група порівняння та в середньому сегменті (тілі) підшлункової залози – 18,6% та 15,8% відповідно, в гачкоподібному відростку в основній групі – 7,0% та 5,3% в групі порівняння. У 3 (7,0%) пацієнтів основної групи та 1 (5,3%) групи порівняння було виявлено декілька пухлин в різних відділах підшлункової залози. У 2 (4,7%) пацієнтів основної групи та у 1 (5,3%) хворого групи порівняння був встановлений діагноз органічний гіперінсулінізм, однак виявити локалізацію пухлини доопераційними методами обстеження було неможливо, операцію пацієнтам основної групи не виконували в зв'язку з їх відмовою, а у пацієнта

групи порівняння була виконана діагностична лапаротомія, під час якої пухлину не виявили, табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Локалізація нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Ділянка ПЗ	Основна група				Група порівняння			
	Гормональноактивні пухлини		Нефункціонуючі пухлини		Гормональноактивні пухлини		Нефункціонуючі пухлини	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Головка ПЗ	11	25,6	29	45,3	5	26,3	13	46,4
Тіло ПЗ	8	18,6	13	20,3	3	15,8	6	21,4
Хвіст ПЗ	16	37,2	17	26,6	8	42,1	8	28,6
Гачкоподібний відросток ПЗ	3	7,0	2	3,1	1	5,3	1	3,6
Множинна локалізація	3	7,0	3	4,7	1	5,3	–	–
Невиявлена локалізація	2	4,7	–	–	1	5,3	–	–
Разом	43	100	64	100	19	100	28	100

Нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози були локалізовані майже в половині випадків в головці підшлункової залози: основна група – 45,3%, група порівняння 46,4% та в меншій кількості в інших відділах ПЗ, хвіст підшлункової залози: основна група – 26,6%, група порівняння – 28,6%, тіло підшлункової залози – 20,3% та 21,4% пацієнтів відповідно. В гачкоподібному відростку підшлункової залози нефункціонуючі пухлини зустрічалися в невеликій кількості, лише у 2 (3,1%) пацієнтів в основній групі та у 1 (3,6%) в групі порівняння. Однак слід зауважити, що визначення локалізації пухлини між головкою підшлункової залози та гачкоподібним відростком, при розмірах пухлини понад 2 см, є достатньо умовним, тому особливої уваги даному питанню в нашому дослідженні ми не приділяли.

Множинні нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози, що були розташовані в декількох відділах, виявлені у 4,7% хворих основної групи.

Таким чином гормональноактивні нейроендокринні пухлини в обох групах переважали в хвості підшлункової залози та в меншій мірі в головці та тілі залози, тоді, як нефункціонуючі пухлини в більшості випадків були локалізовані в головці ПЗ та в значно меншій кількості випадків в інших відділах. Статистично достовірна різниця між основною та групою порівняння за локалізацією нейроендокринної пухлини ПЗ не виявлена.

Супутня патологія у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози включених в наше дослідження була виявлена в 33,6% випадків в основній групі та в 31,9% в групі порівняння, статистично достовірної різниці по кількісному та якісному складу патології між пацієнтами основної групи та групи порівняння виявлено не було. Серед найчастіших захворювань, що зустрічалися, була патологія серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця), яка в обох групах займала провідне місце та склала в основній групі 10,3% та в групі порівняння 8,5% пацієнтів. Патологія системи органів травлення займала друге місце за частотою виявлення, у пацієнтів з НЕП ПЗ та склала 7,5% і 8,5% у відповідних групах. Цукровий діабет ми розцінювали, як специфічну складову порушення ендокринної системи разом з виникненням нейроендокринної пухлини, його виявили у 6,5% пацієнтів основної групи та у 4,3% хворих групи порівняння. Характер виявленої супутньої патології наведено в таблиці 2.4.

Виявлена супутня патологія є найбільш клінічно значима, потребує більш ретельного доопераційного обстеження хворих та додаткових лікувальних заходів, з метою корекції гомеостазу, підвищення функціональних резервів життєво важливих систем та профілактики можливих післяопераційних ускладнень.

Таблиця 2.4

Характер супутньої патології у пацієнтів з НЕП ПЗ

Супутня патологія	Кількість хворих			
	Основна група		Група порівняння	
	Абс.	%	Абс.	%
Серцево-судинна система	11	10,3	4	8,5
Система органів травлення	8	7,5	4	8,5
Дихальна система	2	1,9	1	2,1
Сечовидільна система	4	3,7	2	4,3
Цукровий діабет	7	6,5	2	4,3
Інша патологія	4	3,7	2	4,3
Разом	36	33,6	15	31,9

2.2. Клініко-лабораторні методи обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

Клінічне обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози включало ретельний збір анамнезу захворювання, сімейного анамнезу, фізикальне обстеження, що є надзвичайно важливим елементом діагностики особливо гормональноактивних пухлин невеликих розмірів, діагностика яких потребує ретельного направленої діагностичного пошуку, незважаючи на відсутність позитивних результатів скринінгових методів обстеження органів черевної порожнини. Недооцінка клінічних симптомів та невірна їх інтерпретація лікарями призводила до несвоєчасної діагностики гормональноактивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози та неефективного лікування даних пацієнтів на протязі тривалого часу непрофільними спеціалістами.

Проведений аналіз даних тривалості хвороби у пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози показав, що правильний діагноз на протязі перших 6 місяців з моменту появи перших клінічних симптомів був встановлений лише у 30,6% (19) пацієнтів, до 1 року хвороби ще у 33,9% (21), до 3 років – 19,3% (12), до 5 років – 8,2% (5), до 10 років – 4,8% (3). Також в нашому дослідженні було 2 (3,2%) пацієнта, що страждали органічним гіперінсулінізмом понад 10 років.

Лабораторна та інструментальна діагностика хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози включала загальні методи обстеження пацієнтів з пухлинами підшлункової залози, а також мала свої особливості та відрізнялася в залежності від типу пухлини (гормональноактивна або нефункціонуюча пухлина).

Всім хворим з підозрою на пухлину підшлункової залози був виконаний комплекс лабораторних обстежень, який включав в себе загальний аналіз крові (визначення концентрації гемоглобіну, кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів, показника гематокриту, підрахунок лейкоцитарної формули). Серед біохімічних показників сироватки крові визначали рівень загального білка, загального білірубіну та його фракцій, сечовини, креатинину, активності печінкових ферментів, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамаглутамінтранспептидази, рівень глюкози, рівень Na^+ , K^+ , Ca^{++} сироватки крові, С-пептид та глікозольований гемоглобін. При підозрі на гормональну активність пухлини визначали концентрацію відповідних гормонів та поліпептидів сироватки крові, таких, як інсулін, проінсулін (що є більш специфічним показником), гастрин, вазоактивний інтестинальний поліпептид. Всі дослідження виконані за загальноприйнятими методиками.

У пацієнтів з нефункціонуючими пухлинами підшлункової залози, обов'язковим етапом лабораторної діагностики, було визначення пухлинних маркерів органів гепатопанкреатодуоденальної зони, СА 19-9 (англ. – Carbohydrate Antigen 19-9), раковомембріонального антигену (РЕА) (СЕА, від

англ. – Carcinoembryonic Antigen) та α -фетопротеїну. При підозрі на нейроендокринну природу пухлини виконували оцінку рівня хромограніну А сироватки крові за загальноприйнятими методиками.

Важливим елементом лабораторної діагностики, особливо гормональноактивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози, було виконання функціональних проб. Основним скринінговим методом, була проба з голодуванням, що має вагоме місце в діагностиці інсулінпродукуючих пухлин підшлункової залози, за даними нашого дослідження важливу прогностичну цінність також має глюкозотолерантний тест. Пробу з голодуванням проводили за стандартною методикою, у пацієнтів, що знаходились в стаціонарі під постійним контролем, після нічної перерви в прийомі їжі та рідини, натщесерце визначали рівень глюкози та інсуліну в сироватці крові, в подальшому, в залежності від стану пацієнта, але не рідше ніж 1 раз на 3 години проводили повторні аналізи. При зниженні рівня глюкози менше ніж 3,2 ммоль/л, повторні аналізи виконували кожні 30 хв. При рівні глюкози менше 2,2 ммоль/л або при значному погіршенні самопочуття пацієнта, тест припиняли та перорально або при неможливості, внутрішньовенно вводили розчин 40% глюкози для стабілізації стану пацієнта. В подальшому проводили оцінку отриманих результатів за даними графічного зображення кривої рівня глюкози та кривої співвідношення рівня інсуліну до рівня глюкози сироватки крові. Зниження рівня глюкози нижче 2,2 ммоль/л, а також збільшення співвідношення інсуліну до глюкози вище 37 на протязі 72 годин, свідчить про наявність органічного гіперінсулінізму у пацієнта.

Глюкозотолерантний тест, за даними сучасної літератури, не є достовірним критерієм встановлення діагнозу органічного гіперінсулінізму. Однак за даними досліджень проведених в нашій клініці, порушення толерантності до глюкози є додатковим ефективним критерієм, що дає можливість разом з відповідною клінічною картиною запідозрити у пацієнта

наявність інсулінпродукуючої пухлини підшлункової залози та провести додаткові обстеження для встановлення правильного діагнозу.

2.3. Інструментальні методи обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

На доопераційному етапі, пацієнтам з нейроендокринними пухлинами ПЗ виконували ультрасонографію органів черевної порожнини, езофагогастродуоденофіброскопію, мультidetекторну спіральну комп'ютерну томографію, магнітнорезонансну томографію, ендоскопічну ультрасонографію, ангіографію, сцинтиграфію соматостатинових рецепторів, позитронноемісійну томографію, додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень, що виникли у пацієнтів. Покази до виконання вищезазначених інструментальних методів дослідження у пацієнтів основної групи визначали індивідуально, згідно запропонованого алгоритму обстеження хворих з підозрою на нейроендокринні пухлини підшлункової залози.

Скринінговим методом обстеження всіх хворих з підозрою на наявність нейроендокринної пухлини ПЗ була ультрасонографія органів черевної порожнини. Ультразвукове дослідження органів гепатопанкреатобіліарної системи виконували за допомогою ультразвукових апаратів ALOKA ECHO CAMERA SSD - 630, SSD – 1400 - розробник Aloka, (Japan), укомплектованих конвексними та лінійними датчиками з різними частотними характеристиками (3,5-5,0 МГц). Всі прилади працюють в режимі «реального» часу, що дозволяє чітко візуалізувати рухомі органи та дослідити їх структуру. Два останніх сканери оснащені спеціалізованими лінійними пункційними датчиками 3,5 МГц, с боковим прорізом, для виконання інвазивних втручань. УЗД при вивченні патології панкреатодуоденальної зони виконували за загальноприйнятою методикою сонографічних досліджень: суворо натще, після 2-3 денної ферментної

підготовки, виключення перед УЗД діагностичних процедур, котрі можуть утруднювати візуалізацію органів черевної порожнини (ендоскопічні та рентгенологічні обстеження органів системи травлення). Дослідження проводили в положенні хворого на спині чи на лівому боці, при потребі переводили в вертикальне положення. Вивчали стан печінки, жовчних проток, підшлункової залози, отримували дані про характер супутньої патології органів черевної порожнини.

Під час ультразвукового дослідження діагностували наявність пухлини, оцінювали її будову, визначали її локалізацію та розміри, оцінювали стан підшлункової залози, наявність чи відсутність патологічних змін в останній (фіброз, кальцинати, вірсунгоектазію), також проводили оцінку інших органів черевної порожнини та заочеревинного простору. Визначали наявність чи відсутність видимих метастазів, збільшення лімфатичних вузлів, наявні ускладнення зі сторони інших органів та систем: ознаки обтураційної жовтяниці, дуоденальної непрохідності та ін.

Прямою сонографічною ознакою пухлини підшлункової залози вважали наявність гіпоехогенної або анехогенної ділянки на тлі незміненої паренхіми підшлункової залози. До непрямих ознак відносимо розширення головної панкреатичної протоки, загальної жовчної протоки, при локалізації пухлини в ділянці головки підшлункової залози, гастро- та дуоденостаз. Окрему увагу звертали на кістозні нейроендокринні пухлини підшлункової залози, що можуть бути помилково розцінені, як кісти. В таких випадках обов'язково оцінювали капсулу новоутворення, звертали увагу на її товщину, ехогенні характеристики, характер вмісту, наявність тканинних включень в порожнині. Про метастатичне ураження лімфатичних вузлів робили висновок у випадку наявності наступних ознак: кругле або овальне гомогенне, гіпоехогенне утворення розміром більше 10 мм з чіткими краями.

За допомогою дуплексного сканування з кольоровим доплерівським картируванням оцінювали зв'язок пухлини з судинами (компресію, інвазію судин), також проводили якісний та кількісний аналіз кровообігу в венах та

артеріях. Основними якісними показниками при оцінці кровообігу є форма хвилі та тип течії (ламінарний, турбулентний). Кількісними критеріями оцінки венозного току крові були лінійна та об'ємна швидкість кровотоку. На підставі отриманих даних робили висновки про ступінь васкуляризації пухлини, її контакту з магістральними судинами, ступінь інвазії та наявність колатерального кровообігу. Ознаками компресії вен вважали звуження просвіту в зоні пухлинного утворення, збільшення діаметру в проксимальному від пухлини відділі судини, зміни показників кровообігу.

Для інвазивних втручань під ультразвуковим контролем, з метою взяття біопсії, застосовували гнучкі голки Chiba довжиною 15-20 сантиметрів, діаметрами 14 – 22 g (gauge-калібр), що відповідає 2,1 - 0,7 міліметрів (1 gauge = 0,053 міліметра). Голка Chiba представляє собою порожнисту структуру, ехогенність якої досягається наявністю спеціальних насічок на корпусі, а при пункції ще і сумішшю повітря та рідини в її порожнині (після видалення мандрену). Вибір діаметру та довжини голки залежав від задачі втручання та глибини розташування патологічного утворення. Калібр голки повинен бути достатнім для адекватного забору матеріалу і в той же час, мінімальним для зменшення ризику виникнення можливих ускладнень.

Ультразвуковий метод дослідження має високу інформативність, нешкідливий, достатньо простий в використанні, але потребує кваліфікованих спеціалістів, котрі проводять інтерпретацію ультрасонографічних даних. Великою перевагою УЗД є можливість необмеженої кількості повторних досліджень та одночасної оцінки стану паренхіми печінки, підшлункової залози та інших органів черевної порожнини та заочеревенного простору, а також можливість його виконання під час операції.

Мультидетекторну спіральну комп'ютерну томографію проводили на апараті GE Light speed 16. Використовували методику подвійного контрастування з використанням MIP-режиму та виконанням 3D

реконструкції. Сканування виконували при калімації рентгенівського випромінювання 2,5 та товщині реконструкції 5 мм. Потім проводили реконструкцію по 1,25 мм. Протокол включав нативне дослідження та дослідження з контрастним підсиленням. Для підсилення використовували неіонний контрастний препарат, що вводили зі швидкістю 3 мл/с в кількості 100 мл. Затримка початку сканування для отримання артеріальної фази визначалась автоматично по програмі Bolus tracking. В середньому вона складала 20 секунд від початку введення контрастного препарату. Венозну фазу отримували на 40 секунді від закінчення артеріальної фази. На плівках отримували зображення внутрішніх органів в поперечному зрізі із заданим інтервалом глибини зрізів.

При виявленні пухлинного утворення в підшлунковій залозі визначали його локалізацію, розміри, форму, структуру, за допомогою оцінки щільності пухлини та навколишньої тканини підшлункової залози, наявність чи відсутність капсули пухлини, що є достатньо специфічним критерієм диференційної діагностики нейроендокринних пухлин. Оцінювали стан протокової системи підшлункової залози, відношення пухлини до головної панкреатичної протоки, з вимірюванням відстані між пухлиною та протокою при відсутності їхнього контакту. Досліджували відношення пухлини до судин та навколишніх органів, при наявності ознак інтимного сполучення пухлинного утворення з магістральними судинами оцінювали ступінь можливої інвазії, протяжність контакту, наявність чи відсутність прохідності даних судинних структур та судинну архітектоніку даної зони. Крім цього важливим завданням МСКТ є визначення наявних метастазів в печінці, легенях та лімфатичних вузлах. Критеріями наявності метастазів в печінку вважали наявність гіпо- або гіперехогенних утворень в печінці, що мали відмінну структуру від навколишньої паренхіми печінки, наявний гіперехогенний ободок по периферії новоутворення та частково накопичування контрастної рідини. Однак метастази потрібно диференціювати з гемангіомами печінки, що можуть мати подібну

рентгенологічну картину. Критеріями наявних метастазів в лімфатичних вузлах при комп'ютерній томографії вважаємо збільшення останніх більше 1 см, множинний характер процесу та щільність, що подібна або більша за щільність первинної пухлини.

Магнітно-резонансну томографію проводили на магнітно-резонансному томографі Magnetom Vision Plus фірми Siemens (Німеччина) з напруженням магнітного поля 1,5 тесла, з використанням котушки для всього тіла. За необхідності використовували режим панкреатохолангіографії з отриманням сильно зважених за T2 зображень із наступною тримірною реконструкцією (3D). Внутрішньовенне болюсне контрастне посилення при МРТ виконували з використанням контрастної рідини (хелатів гадолінія: Гадовіст, Магневіст, Примовіст) з розрахунку 2 мл/кг та швидкістю введення 2-3 мл/сек з наступним введенням болюсу сольового розчину. Дослідження виконували в аксіальній проекції в нативну, артеріальну, порталну та відстрочені фази контрастного посилення (до введення контрастної рідини та через 15сек., 30 сек., 180 сек. з моменту початку введення).

Ендоскопічне дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки, проводили за допомогою дуоденоскопів з боковою оптикою JF-1T10, JF-1T40 та TJF фірми "Olympus" (Японія) з діаметром робочого каналу 1,7 мм, з використанням електронно-оптичного перетворювача "Telemax" (Угорщина). Дослідження проводили суворо натще, в положенні хворого на лівому боці, після попередньої анестезії задньої стінки глотки. При огляді оцінювали стан стравохідно-кардіального переходу, наявність та ступінь варикозного розширення вен стравоходу, стан слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Метою ендоскопічного дослідження було виявлення непрямих ознак наявності пухлини підшлункової залози, таких, як деформація та звуження просвіту шлунка та ДПК ззовні, наявність інвазії пухлини підшлункової залози в шлунок або, частіше, в ДПК. Критеріями даного процесу вважали виразки великих розмірів не чутливі до терапії з бугристими краями та звуження просвіту ДПК. При наявності інвазії в дані

органи виконували біопсію пухлини. Наявні тривалі або рецидивуючі виразки шлунка та ДПК, без ознак пухлинного росту можуть бути проявом синдрому Золінгера-Еллісона. В таких випадках виконували ретельне ендоскопічне обстеження слизової оболонки ДПК, з метою виявлення гастринпродукуючих пухлин, що в більшості випадків мають дрібні розміри.

При виконанні дуоденоскопії оцінювали стан великого сосочку дванадцятипалої кишки (ВСДК), малого сосочку дванадцятипалої кишки, при його можливій візуалізації, характер виділень, що потрапляють в кишку.

Ендоскопічне ультрасонографічне дослідження проводили апаратом GF-UM20 фірми OLYMPUS з радіальним датчиком, в режимі 7,5-12,0 МГц, глибиною penetрації ультразвукових хвиль від 12 до 1 см. Підготовка пацієнтів до дослідження не відрізняється від такої при звичайній езофагогастродуоденоскопії: перед дослідженням хворі не приймають їжу 12 годин, рідину - 4 години. Премедикація перед дослідженням включає препарати, що знижують саливацію, спазмолітині і седативні засоби. При обстеженні стаціонарних хворих застосували наркотичні анальгетики, що сприяло підвищенню толерантності пацієнтів до процедури. Застосування глибокої седації для адекватного виконання ендоскопічної ультрасонографії потрібне тільки у виняткових випадках, при неконтрольованому медикаментозному блювотному рефлексі. Дослідження починали після адекватної місцевої анестезії глотки на лівому боковому положенні пацієнта, після введення апарату в цибулину ДПК. Балон на дистальному кінці ехоендоскопа заповнювали деаерованою водою (радіус заповненого балона не повинен перевищувати в середньому 2 см). Ультразвуковий датчик орієнтували до задньої стінки цибулини та починали сканування. Плавними рухами знаходили основні орієнтири «ультразвукового простору» для визначення розташування датчика, якими є жовчна протока в повздовжньому розтині, розташована на екрані монітора зліва від датчика, практично відразу за стінкою ДПК та ворітна вена. Між цими структурами візуалізували паренхіму головки підшлункової залози та головну панкреатичну протоку.

Далі, маніпулюючи датчиком ехоендоскопа і просуваючи його до виходу з цибулини, оглядали жовчну протоку в інтрапанкреатичній частині, а потім термінальні відділи жовчної та панкреатичної протоки, ВСДК в подовжньому напрямку. При цьому головка підшлункової залози стає доступна скануванню в різних ракурсах. Наступним етапом апарат поступово просували у вертикальний відділ кишки та встановлювали ультразвуковий датчик напроти ВСДК, перпендикулярно (аналогічно «нижньому положенню» дуоденоскопа при виконанні ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії). В результаті цього відбувається поперечне сканування області сосочка з ідентифікацією інтрапапілярних шарів, при цьому лівіше за сосочок визначали аорту та нижню порожнисту вену в поперечному розтині, а правіше - верхньо-брижові судини. Між цими судинними структурами візуалізували гачкоподібний відросток та частково головку підшлункової залози. В процесі витягування ехоендоскопа поступово оглядали гачкоподібний відросток, головку підшлункової залози, панкреатичну та жовчну протоки. Після встановлення дистального кінця ехоендоскопа в цибулині оглядали проксимальні відділи жовчної протоки, частково паренхіму правої частки печінки, перешийок підшлункової залози та ворітно-брижове венозне з'єднання. Після цього видаляли воду з балона, що покриває ультразвуковий датчик, і зміщали апарат в середню третину тіла шлунку, для візуалізації тіла підшлункової залози. Далі зміщали апарат поступово проксимально у верхню третину тіла шлунку для оцінки хвоста підшлункової залози, який знаходиться між селезінковими судинами в області воріт селезінки та стінкою шлунка.

При виконанні ендосонографії підшлункової залози, з того або іншого стандартного положення апарату, обов'язково ретельно скануються зони регіонарного лімфовідтоку (парапанкреатична клітковина, гепатодуоденальна зв'язка, ділянки по ходу верхніх брижових та селезінкових судин, а також зона черевного стовбуру).

Ендоскопічна ультрасонографія дозволяє виявити нейроендокринні пухлини розміром менше 1 см, проводити їх топічну діагностику, оцінку відношення пухлини до головної панкреатичної протоки, визначення наявності та рівня інвазії пухлини в судинні структури та оцінку наявності метастазування в регіонарні лімфатичні вузли. Протипоказаннями для проведення дослідження, вважали соматично тяжкий стан хворого та наявність органічної непрохідності верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Нейроендокринні пухлини при ЕУС мали вигляд чітко обкреслених гомогенних гіпоехогенних утворень, в деяких випадках з характерними «псевдоподіями», іноді з кістозними включеннями або кальцинатами; з підвищеною ехогенністю центральної зони в порівнянні з периферією. Звертали увагу на розмір пухлини, локалізацію, співвідношення з головною панкреатичною протокою, судинами та сусідніми органами, оцінювали стан паренхіми підшлункової залози, ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Ендосонографічне визначення пухлинної лімфаденопатії оцінювали при виявленні наступних ехографічних змін лімфатичних вузлів: збільшення лімфовузлів більш 10 мм, їх округла або овальна форма, чітко обкреслені контури, гомогенна зі зниженою ехогенністю або ізоехогенна ехоструктура утворень, схожа з ехоструктурою пухлини. Проте слід зазначити, що тільки поєднання всіх 4 критеріїв дозволяє стверджувати про метастатичне ураження лімфатичних вузлів.

Ендосонографічне визначення пухлинної інвазії в судини системи ворітної вени та інші судинні структури оцінювали при виявленні нерівності контуру стінки судини, яка розташована біля пухлини та/або зникненні межі між її стінкою і пухлиною.

Також під час виконання ендоскопічної ультрасонографії проводили тонкоголкову аспіраційну біопсію новоутворень підшлункової залози, що дало змогу визначити гістологічну структуру пухлини та провести верифікацію діагнозу.

При недостатній інформації попередніх методів обстеження наявній у пацієнта клінічній картині гормональноактивної нейроендокринної пухлини підшлункової залози, в більшості випадків інсулінпродукуючої та підтвердженні діагнозу органічного гіперінсулінізму лабораторними тестами, виконували селективне ангіографічне дослідження судинного басейну підшлункової залози.

Ангіографію виконували наступним чином: трансфеморальним доступом за Сельдингером виконували аортографію в передньо-задній проекції для оцінки анатомічних варіантів гілок черевної частини аорти та ступеню патологічних змін артерій гепатоспланхнічного басейну. Після цього катетер «Simmons» або «Cobra» проводили в черевний стовбур та виконували введення 20-40 мл контрастної речовини автоматичним шприцем зі швидкістю 6-8 мл/с. В випадках підозри на гіперваскулярне утворення, виконували суперселективну ангіографію відповідної гілки черевного стовбура. Аналогічне дослідження повторювали для верхньої брижової артерії. У випадку виявлення гіперваскулярного утворення в басейні відповідних артерій, його розцінювали як інсуліному ПЗ, при відповідній клінічній картині.

При негативних результатах ангіографічного дослідження, але при наявній клінічній картині органічного гіперінсулінізму або при непереконливих даних, хворим виконували тест артеріостимулюючого забору крові, що давав змогу оцінити наявність інсуліноми, а також визначити ділянку її локалізації. Тест артеріостимулюючого забору крові проводили наступним чином, після пункції стегнової вени катетер «Simmons» проводили в праву печінкову вену. Після цього виконували пункцію стегнової артерії та катетер «Simmons» або «Cobra» проводили відповідно в верхню брижову, власну печінкову, гастродуоденальну, селезінкову та дорзальну панкреатичну артерію. Правильне місцезнаходження катетеру підтверджували введенням контрастної речовини. Далі проводили по чергове болюсне введення 3 мл розчину з

масовою часткою глюконату кальцію 10%, доведеного до об'єму 5 мл, в кожному з відповідних артерій з інтервалом не менше 5 хвилин. Забір крові проводили з катетеризованої печінкової вени до введення препарату та на 30, 60, 90 та 120 секунду з моменту введення. В кожній з проб визначали рівень інсуліну, після чого будували відповідні графіки та робили висновки.

2.4. Патоморфологічні методи обстеження нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Морфологічне дослідження матеріалу проводили на доопераційному етапі хворим, у яких виконали біопсію пухлини черезшкірно під ультразвуковим контролем або при виконанні ендоскопічної ультрасонографії з тонкоголковим забором матеріалу з патологічного осередку. Інтраопераційно виконували термінове гістологічне дослідження препарату, з метою визначення природи пухлини, ефективності виконаного оперативного втручання при пухлинах, особливо невеликих розмірів до 2 см та множинному ураженні ПЗ. Визначали також наявність чи відсутність метастазування в регіонарні лімфатичні вузли та «чистоту зрізу» резекційної поверхні підшлункової залози при злоякісній природі пухлини. Остаточний висновок про характер та поширення патологічного процесу робили після планового патоморфологічного дослідження видаленої пухлини.

Обов'язковим етапом патоморфологічної діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози було імуногістохімічне дослідження видаленого препарату. Імуногістохімічне дослідження проводилось двох- і трьохкроковим авідін-біотіновим методом на зрізах з парафінових блоків товщиною 3-4 мкм. Після депарафінізації і зневоднення з метою блокування ендогенної пероксидази зрізи обробляли розчином з масовою часткою перекису водню 0,3% на протязі 20 хвилин, промивали в дистильованій воді і, з метою демаскування антигенних детермінант, піддавали температурній обробці в буфері рН 6,0 (Target Retrieval solution,

ДАКО) на водяній бані або в СВЧ-пічі протягом 20 хвилин. Для деяких антитіл використовували EDTA-буфер (рН 9,0) з температурною обробкою протягом 30-35 хвилин. Після промивання в TBSx 3 рази по 5 хвилин наносили первинне мишаче або кроляче антитіло. Інкубацію з первинним антитілом проводили в вологій камері протягом 30-60 хвилин в залежності від властивостей маркерів (цитоплазматичне, мембранне або ядерне фарбування) при кімнатній температурі. Після інкубації з первинними антитілами зрізи промивали в TBSx 3 рази по 5 хвилин, потім на 30 хвилин при кімнатній температурі наносили авідін-біотіновий комплекс, кон'югований з пероксидазою з використанням LSAB+, ДАКО, або системи дирекції EnVision+, ДАКО, протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Виявлення пероксидазної активності здійснювали за допомогою DAB+, ДАКО. Ядра дофарбовували гематоксиліном. При використанні системи дирекції EnVision+, ДАКО, методика скорочувалась на один «крок» за рахунок того, що після первинного антитіла наносили полімер, що кон'югований з вторинним антитілом до імуноглобуліну миші і кроля, та ферментом.

2.5. Методики оперативних втручань при нейроендокринних пухлинах підшлункової залози

Всі оперативні втручання виконували під комбінованою загальною анестезією, в частині випадків при поєднанні з перидуральною анестезією.

Спосіб виконання оперативного втручання визначали згідно даних доопераційного обстеження, локалізації пухлини, розмірів, характеру, відношення до протокових та судинних структур та ін. На вибір між відкритою та лапароскопічною методикою оперативного втручання частково впливав також індивідуальний досвід хірурга та володіння мініінвазивними методиками.

При відкритих оперативних втручаннях використовували верхньо-серединні лапаротомні розрізи з продовженням розрізу поперечно вправо або вліво, чи по типу «мерседес», а також поперечні розрізи. Вибір доступу є безпосередньо прерогативою хірурга і не має суттєвого значення.

Лапароскопічні оперативні втручання на підшлунковій залозі виконували з 4 або 5 троакарних доступів, що залежало від типу оперативного втручання, статури, анатомічних особливостей пацієнта та ін.

Оперативні втручання, як відкриті так і лапароскопічні виконували за стандартним протоколом. Після виконання доступу проводили ревізію внутрішніх органів, визначали точну локалізацію пухлини, її розміри, відношення до сусідніх органів, протокових та судинних структур, а також поширеність процесу (наявність регіонарних та віддалених метастазів). Зважаючи на специфічність даної патології, можливі дрібні розміри нейроендокринних пухлин або множинне ураження, обов'язковим було виконання ретельної пальпації всієї підшлункової залози, а при синдромі Золінгера-Еллісона додатково мобілізація та пальпація ДПК. При потребі виконували інтраопераційну ультрасонографію.

Оперативні втручання поділяли на органозберігаючі, до яких відносимо енуклеацію пухлини, атипову та центральну резекцію підшлункової залози, а також ізольовану резекцію головки підшлункової залози (операцію Бегера). Техніка енуклеації полягає в поступовому виділенні пухлини з паренхіми залози, з лігуванням структурних елементів навколо новоутворення. Техніка виконання атипових резекцій була індивідуальна та залежала від локалізації пухлини та її співвідношення до сусідніх органів та структурних елементів.

Центральну резекцію підшлункової залози починали виконувати зі стандартного доступу до лівої половини підшлункової залози, що включав пересічення шлунково-ободової зв'язки, мобілізацію тіла підшлункової залози, відокремлення паренхіми даної частини залози від селезінкових судин. Далі виконували пересічення підшлункової залози проксимальніше та дистальніше локалізації новоутворення та формування

панкреатоєюноанастомозу з головною панкреатичною протокою дистальної культі підшлункової залози, протоку проксимальної частини підшлункової залози ушивали прецизійними швами.

До стандартних резекційних операцій на підшлунковій залозі відносимо панкреатодуоденальну резекцію та дистальну (лівосторонню) резекцію підшлункової залози. Під терміном дистальна резекція ПЗ ми включали всі лівосторонні резекції ПЗ зі спленектомією або зі збереженням селезінки та субтотальні лівосторонні резекції ПЗ.

Панкреатодуоденальну резекцію в нашому дослідженні виконували за стандартною методикою (Whipple) та пілорусзберігаючу ПДР (Traverso – Longmire).

Данні операції були виконані наступним чином, проводили холецистектомію, мобілізацію ДПК за Кохером, разом з головкою підшлункової залози мобілізували перешийок залози відходячи від верхньої брижової вени. Пересікали шлунково-дванадцятипалу артерію, загальну жовчну протоку, тонку кишку на 10-12 см дистальніше від зв'язки Трейця, шлунок на 1/3 нижче від стравохідно-шлункового переходу. При пілорусзберігаючих операціях ДПК пересікали на 3-5 см нижче пілоруса. Далі пересікали підшлункову залозу в ділянці перешийка або в залежності від локалізації та поширеності пухлинного процесу. Остаточну мобілізували панкреатодуоденальний комплекс та видаляли його. При наявній інвазії пухлини в ворітну та/або верхню брижову вену, виконували резекцію судини з подальшою її пластикою.

Після видалення панкреатодуоденального комплексу виконували реконструктивний етап. В більшості випадків всі анастомози формували на одній петлі тонкої кишки послідовно панкреатоєюноанастомоз, гепатікоєюноанастомоз та попередубодовий гастроентеро- або дуоденоєюноанастомоз з назоентеральним зондуванням або формуванням підвісної мікроєюностомии.

Дистальні резекції підшлункової залози ми виконували в декількох варіантах. Методики зі збереженням селезінки виконували при відсутності ознак злоякісності пухлини. Дистальну резекцію підшлункової залози виконували переднім доступом. Відкриті оперативні втручання починали з пересічення шлунково-ободової зв'язки, мобілізували селезінкову артерію та пересікали її в місті відходження від черевного стовбуру. Виконували мобілізацію підшлункової залози по лінії резекції, в класичному варіанті по перешийку підшлункової залози, або в іншому місті на достатній відстані від пухлини, об'єм резекції виконували від мінімальної дистальної частини до субтотальної лівосторонньої резекції підшлункової залози. Мобілізацію та лігування селезінкової вени виконували при можливості до пересічення підшлункової залози. Пересічення підшлункової залози виконували скальпелем, ультразвуковими ножицями або за допомогою лінійного степлеру, в залежності від пріоритетів хірурга. Після цього виконували мобілізацію селезінки з лігуванням коротких судин селезінки. Наступним етапом видаляли комплекс (дистальна частина підшлункової залози та селезінка). Дистальну частину залишеної підшлункової залози ушивали, в нашому дослідженні ми віддаємо перевагу прецизійному ушиванню дистальної частини головної панкреатичної протоки.

Дистальні резекції підшлункової залози зі збереженням селезінки виконували двома способами. В першому випадку виконували пересічення селезінкових судин та видалення лівого сегменту підшлункової залози зі збереженням селезінки. Компенсаторне кровопостачання селезінки, в цьому випадку, відбувається по коротким судинам селезінки від шлунку.

Другий варіант дистальної резекції підшлункової залози відрізняється тим, що після мобілізації підшлункової залози в зоні резекції, окремо виділяємо селезінкові артерію та вену, беремо на судинні трималки, після чого пересікаємо залозу та виконуємо її мобілізацію справа наліво з поступовим лігуванням судинних елементів, селезінкові артерію та вену, в цьому випадку, зберігаємо.

Лапароскопічні оперативні втручання, як органозберігаючі, так і резекційні, виконували за стандартними методиками. Положення пацієнта на операційному столі було в двох варіантах: на спині або на правому боці, що залежало від локалізації пухлини та вибору хірурга.

Після встановлення лапароскопічних троакарів, за допомогою лігуючого інструмента пересікали шлунково-ободову зв'язку з метою візуалізації підшлункової залози. В подальшому техніка залежала від виду оперативного втручання. Лапароскопічну енуклеацію пухлини підшлункової залози виконували за допомогою ультразвукового скальпелю, в залежності від розташування пухлини виконували мобілізацію ПЗ для чіткої візуалізації останньої.

Лівосторонню лапароскопічну резекцію підшлункової залози починали з мобілізації ПЗ з метою виділення селезінкових судин, в подальшому пересікали по чергово селезінкову артерію та вену на рівні резекції ПЗ (при виконанні спленектомії) та ПЗ на 7-10 мм проксимальніше місця розташування пухлини. ПЗ пересікали ультразвуковими ножицями або за допомогою лінійного лапароскопічного степлера. При збереженні селезінки, селезінкові судини не лігували, пересікали ПЗ та виконували антеградну мобілізацію останньої поступово відділяючи від селезінкових судин, лігуючи судинні гілки, що відходять до ПЗ за допомогою ультразвукових ножиць або кліпс.

Після виконання видалення органокomплексу, в зону кукси ПЗ встановлювали два дренажі. Органокomплекс видаляли через мінілапаротомний розріз в лівому підребер'ї.

2.6. Методи статистичної обробки даних

Електронна база первинних даних створена за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel. Аналіз даних проводився з використанням ліцензійного пакету статистичного аналізу Stata 12.

В дисертаційній роботі нами використано наступні статистичні методи:

Проведено аналіз частотних характеристик (%) досліджуваних параметрів з розрахунком та оцінкою статистичної значимості показників.

Розрахунок середніх значень показників, оцінки їх варіабельності та статистичної значимості – середня арифметична (\bar{X}), середньоквадратичне відхилення, середня похибка середньої величини (m).

Порівняльний аналіз з оцінкою статистичної значимості різниці між порівнюваними групами при порівнянні частотних характеристик (якісних ознак) проводився з використанням z - критерія та критерія χ^2 - квадрат. В окремих випадках для порівняння параметрів, що рідко виявлялись в досліджуваних групах, для оцінки значимості міжгрупової різниці за частотними розподілами використовувався критерій Фішера.

Для аналізу діагностичної цінності інструментальних методів діагностики нами визначалась діагностична значимість окремих методів з розрахунком чутливості, достовірності та специфічності методу.

Аналіз виживаності пацієнтів у віддалений період проводили за методикою Kaplan-Meier з оцінкою статистичної значимості різниці між групами порівняння.

Для прогностичної оцінки факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень та факторів впливу на безрецидивну виживаність пацієнтів ми визначали відношення шансів Odds ratio (OR), Hazard ratio (HR) та 95% довірчий інтервал (ДІ) для перевірки статистичної значимості отриманих оцінок.

Статистичну значимість показників оцінювали при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ПЕРИОПЕРАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

3.1. Клінічна характеристика нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Клінічна картина у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози залежить від гормональної активності пухлини. У пацієнтів з гормональноактивними пухлинами клінічна картина обумовлена гіперфункціональним синдромом (продукцією пухлиною надмірної кількості біологічно-активних речовин). При нефункціонуючих нейроендокринних пухлинах ПЗ клінічна картина не мала своїх специфічних особливостей та була обумовлена місцевими проявами, які обумовлені ростом пухлини, компресією навколишніх органів, судин, протокових структур та ускладненнями, що виникали. Тому на відміну від гормональноактивних пухлин, клінічна картина нефункціонуючих НЕП ПЗ не є специфічною та не дозволяє чітко та своєчасно встановити діагноз.

Характер клінічних симптомів у пацієнтів основної групи та групи порівняння був ідентичний та відрізнявся лише в залежності від виду пухлини, тому в нашому дослідженні представлена загальна клінічна характеристика гормональноактивних та нефункціонуючих НЕП ПЗ.

На першому етапі обстеження важливу роль відіграє ретельно зібраний анамнез хвороби, що дозволяє запідозрити нейроендокринну природу пухлини. При гормональноактивних пухлинах, за даними клінічної картини визначити, надмірна кількість яких біологічно-активних пептидів переважає в даному випадку та визначити подальшу попередню діагностичну тактику.

При направлені хворих в клініку інституту діагноз був встановлений у 58,1% (36) пацієнтів з гормональноактивними пухлинами. Основну частку хворих з гормональноактивними пухлинами в нашому дослідженні, склали

пацієнти з інсулінпродукуючими пухлинами. Характерним клінічним симптомокомплексом для таких хворих є триада Уіппла:

- розвиток приступів гіпоглікемії натщесерце або після фізичного навантаження;
- зниження рівня глюкози сироватки крові нижче 2,2 ммоль/л;
- швидке зняття приступу після введення глюкози.

На момент госпіталізації основні скарги даних пацієнтів були на приступи гіпоглікемії з втратою свідомості, які у різних хворих спостерігалися від поодинокого випадку, що дало змогу лікарям запідозрити органічний гіперінсулінізм та провести оптимальний комплекс обстежень для встановлення своєчасного діагнозу, до багаторазових приступів, які повторювалися у деяких хворих на протязі 10 років до встановлення правильного діагнозу. Постійне відчуття голоду спостерігали 89,7% пацієнтів, неможливість прокидання зранку без перорального або внутрішньовенного введення глюкози було у 24,1% хворих, також хворі скаржилися на постійну слабкість, яка особливо була виражена після втрати свідомості – 72,4%, необумовлене відчуття тривоги, що особливо загострюється під час гіпоглікемії – 27,6%. У 31,0% пацієнтів з тривалим анамнезом хвороби, клінічна картина проявлялася різноманітною неврологічною симптоматикою, важкість та прояви якої були різноманітні та, за даними нашого дослідження, залежали від інтенсивності та частоти приступів гіпоглікемії, у 10,3% пацієнтів приступи гіпоглікемії супроводжувалися судомами. Внаслідок постійного відчуття голоду та необхідності частого прийому їжі, у 53,4% хворих з інсуліномами спостерігали надмірну вагу, індекс маси тіла понад 30 кг/м². Характер клінічних симптомів у пацієнтів з інсулінпродукуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози представлений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Частота клінічних симптомів у хворих з інсуліномами ПЗ

Клінічний симптом	Кількість хворих n – 58	
	Абс.	%
Пристиупи гіпоглікемії	58	100
Постійне відчуття голоду	52	89,7
Неможливість прокидання без введення глюкози	14	24,1
Виражена слабкість	42	72,4
Відчуття тривоги	16	27,6
Надмірна вага	31	53,4
Неврологічна симптоматика	18	31,0

Різноманітність клінічних симптомів та виражена неврологічна симптоматика, у хворих з інсуліномами, призводило до частого помилкового встановлення психоневрологічних діагнозів та лікування хворих в психоневрологічних лікувальних закладах. На момент госпіталізації 24,1% хворих з інсулінпродукуючими нейроендокринними пухлинами ПЗ попередньо знаходилися на лікуванні та спостереженні у психоневрологів. Також слід зауважити, що в нашому дослідженні, ми спостерігали 4 (6,9 %) хворих з вираженою неврологічною симптоматикою, яка була обумовлена довготривалим анамнезом органічного гіперінсулінізму, з постійними гіпоглікемічними комами, такі пацієнти після проведеного оперативного лікування потребували подальшого лікування у психоневрологів.

Клінічна картина гастринпродукуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози була обумовлена дією надмірної кількості гастрину. На перший план у цих хворих виходили скарги зі сторони шлунка та дванадцятипалої кишки, виражена печія, діарея до 3-4 разів на добу, болі в епігастральній ділянці живота, особливо нічного характеру, періодичні

шлунково-кишккові кровотечі. Ці скарги були наявні у всіх пацієнтів та зникали при регулярному прийомі інгібіторів протонної помпи в дозі 40-80 мг на добу.

ВІПоми (надмірна секреція вазоактивного інтестинального поліпептиду) характеризувалися частою діареєю до 20 разів на добу, що призводила до зневоднення організму та вираженого зниження рівня калію в крові, порушення роботи серця та ін., пацієнт з ВІПомою, включений до нашого дослідження, попередньо лікувався в відділенні інтенсивної терапії різних стаціонарів, що давало змогу тимчасово стабілізувати загальний стан пацієнтів.

Клінічна картина у хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, незважаючи на продукцію ними гормонів та пептидів не є специфічною та обумовлена лише пухлинним ростом. Однак ці клінічні прояви набагато менш виражені ніж у хворих з аденокарциномами підшлункової залози, тому в більшості випадків дані пухлини були випадковою знахідкою при проведенні досліджень органів черевної порожнини. Серед клінічних симптомів у хворих з нефункціонуючими НЕП ПЗ ми спостерігали біль в епігастральній ділянці живота у 60,9% пацієнтів, втрату ваги у 41,3%, жовтяницю у 17,4%, наявність пухлинного утворення при пальпації у 7,6%, явища шлунково-кишкової кровотечі у 2,2% та у 4,3% пацієнтів спостерігали явища часткової або повної шлунково-дуоденальної непрохідності. Безсимптомний перебіг захворювання у хворих з НЕП ПЗ було відмічено у 27,2% пацієнтів. Характер та частота клінічних симптомів у хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози представлено в табл. 3.2.

Проаналізувавши дані нашого дослідження, ми прийшли до висновків, що НЕП ПЗ відрізняються від аденокарцином більш великими розмірами пухлин при невираженій клінічній симптоматиці та довготривалому анамнезі, НЕП мають більш чіткі контури, можливо з вираженою капсулою, в більшості випадків відсутня інвазія сусідніх органів. Розширення головної

панкреатичної протоки при НЕП ПЗ також спостерігали лише в половині випадків, що обумовлено периферійним ростом таких пухлин.

Таблиця 3.2

Частота клінічних симптомів у хворих з ННЕП ПЗ

Клінічні симптоми	Кількість хворих n – 92	
	Абс.	%
Біль	56	60,9
Втрата ваги	38	41,3
Жовтяниця	16	17,4
Наявність пухлинного утвору при пальпації	7	7,6
Шлунково-кишкова кровотеча	2	2,2
Шлункова або дуоденальна непрохідність	3	3,3

3.2. Результати лабораторних методів діагностики у хворих з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

В діагностиці нейроендокринних пухлин, особливо гормональноактивних, на першому етапі обстеження, велику роль відіграють лабораторні методи дослідження та функціональні проби.

Основну масу гормональноактивних пухлин, як в основній, так і в групі порівняння склали хворі з інсулінпродукуючими пухлинами підшлункової залози. З метою встановлення діагнозу органічного гіперінсулінізму у таких хворих, обов'язковим лабораторним обстеженням було визначення натщесерце рівня глюкози сироватки крові, С-пептиду, інсуліну. У частини

пацієнтів незважаючи на верифікований в подальшому діагноз органічного гіперінсулінізму запропоновані вище лабораторні показники при первинному обстеженні були в межах норми. Виходячи з цього ми запропонували і включили в обов'язковий алгоритм обстеження даної категорії пацієнтів визначення рівня проінсуліну сироватки крові, що є більш точним показником та дозволяє запідозрити наявність інсуліноми при нормальному рівні інсуліну в сироватці крові пацієнта. В нашому дослідженні даний показник визначали у 23 пацієнтів з підозрою на органічний гіперінсулінізм. У 21 (91,3%) пацієнта ми відмічали підвищення даного показника від норми (в 1,4 – 5,8 раз). Проведений порівняльний аналіз лабораторних показників рівня базальної глюкози, інсуліну, С-пептиду та проінсуліну, показав, що базальний рівень глюкози сироватки крові, що забирали зранку після нічної перерви в прийомі їжі був нижче 3,4 ммоль/л у 27 (46,6%) пацієнтів з інсулінпродукуючою пухлиною ПЗ в обох групах, що є трохи менше половини обстежених та вказує на невисоку специфічність даного лабораторного тесту. Однак слід зауважити, що 29,3% пацієнтів з інсуліномами на момент обстеження в нашій клініці не мали змоги витримати нічну перерву (8 годин) в прийомі їжі або солодких напоїв. Більш специфічними показниками є рівень С-пептиду, що був підвищений у 15 (65,2%) пацієнтів та інсуліну у 17 (73,9%), тоді як збільшення рівня попередника гормону інсуліну, ми визначали у 21 пацієнта, що склало 91,3%, та є найбільш специфічним показником у пацієнтів з органічним гіперінсулінізмом.

Виконання функціональних проб є загальноприйнятим скринінговим методом обстеження пацієнтів з гормональноактивними пухлинами, найбільш розповсюдженою є проба з голодуванням. В нашому дослідженні всім пацієнтам з підозрою на органічний гіперінсулінізм була виконана проба з голодуванням. У більшості пацієнтів 75,8% ми відмічали зменшення рівня глюкози сироватки крові нижче 2,2 ммоль/л в перші 6 годин, причому 34,5 %

пацієнтів, що знаходилися у нас на обстеженні не витримували без прийому їжі і 3 годин. Лише у 8,6 % пацієнтів тест тривав до 10 годин.

3.3. Результати інструментальних методів обстеження у хворих з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

Головним завданням інструментального етапу обстеження було встановлення остаточного діагнозу, визначення топічної семіотики пухлини, стадії та поширеності процесу, наявності можливих ускладнень, супутньої патології та визначення оптимального методу лікування. Інструментальна діагностика поділялася на два етапи доопераційний та інтраопераційний.

Діагностичний план інструментального обстеження варіював в залежності від характеру основного захворювання (гормональноактивні або нефункціонуючі пухлини) та загального стану пацієнта.

Основним скринінговим інструментальним методом обстеження при всіх пухлинах підшлункової залози є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Цей метод дозволяє виявити наявність пухлини, її локалізацію, визначити відношення до головної панкреатичної протоки та судинних структур, виявити метастатичне ураження печінки, оцінити розміри загальної панкреатичної протоки, наявність чи відсутність біліарної гіпертензії. Також черезшкірна ультрасонографія органів черевної порожнини є найбільш доступним та простим у виконанні методом обстеження, з відсутністю негативного впливу на пацієнта (неінвазивний метод, відсутність променевого навантаження).

Всім 154 (100%) пацієнтам з підозрою на нейроендокринні пухлини підшлункової залози на першому етапі доопераційного обстеження виконували ультрасонографію органів черевної порожнини, оцінку ефективності та характеристику отриманих даних проводили окремо в групі

пацієнтів з гормональноактивними та нефункціонуючими пухлинами підшлункової залози.

Виконання ультразвукового дослідження 62 (100%) пацієнтам з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, дозволило у 35 (56,4%) хворих виявити пухлину в підшлунковій залозі, визначити її локалізацію та відношення до головної панкреатичної протоки. У 23 (37,1%) пацієнтів пухлину при виконанні ультрасонографії не виявлено. У 4 (6,5%) пацієнтів пухлина була помилково візуалізована при виконанні ультрасонографії в інших відділах підшлункової залози, що в подальшому було доведено при проведенні подальшого обстеження пацієнтів та інтраопераційно. У всіх пацієнти, у яких не виявили пухлину при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини або отримали псевдопозитивні результати, мав місце органічний гіперінсулінізм.

Нами проведено аналіз ефективності методу ультрасонографії органів черевної порожнини в залежності від розміру пухлини. Слід зауважити, що ультразвукове обстеження пацієнтів з гормональноактивними пухлинами підшлункової залози має свої особливості. В більшості випадків інсулінпродукуючі пухлини мають невеликий розмір, що значно утруднює їх топічну діагностику. Гастринпродукуючі пухлини підшлункової залози та ВІПома, включені в наше дослідження, мали розміри понад 2 см, що сприяло їх легкій візуалізації під час ультрасонографії рис. 3.1.

Первинний позитивний результат при проведенні ультразвукового дослідження підшлункової залози ми отримали у 35 пацієнтів з гормональноактивними пухлинами підшлункової залози. У 19 (54,2%) з них пухлина мала розмір понад 2 см, у 12 (34,3%) хворих розміри пухлини варіювали в проміжку від 1 до 2 см, і тільки 4 (11,4%) пацієнта мали розміри пухлини менше 1 см. Тоді, як негативна відповідь та псевдопозитивна при виконанні первинної ультрасонографії була отримана у 23 (85,2%) пацієнтів з розмірами пухлини менше 1 см та лише у 4 (14,8%) хворих з пухлинами від 1 до 2 см.

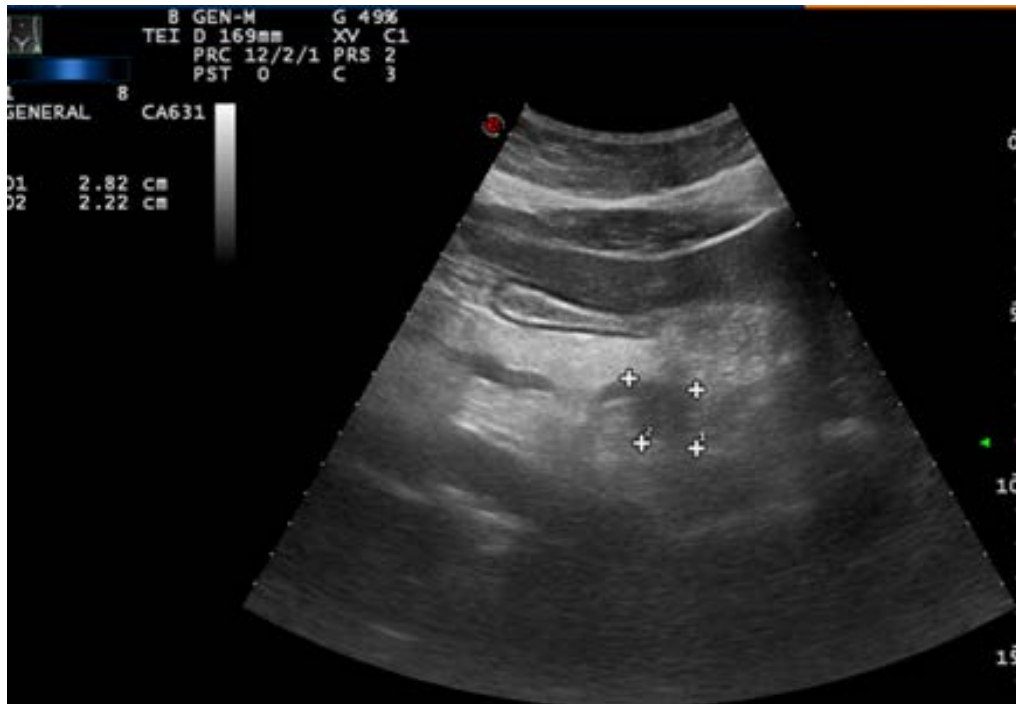


Рис. 3.1. УЗД. Гастронома ПЗ.

Наступним методом інструментального обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози була мультидетекторна спіральна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини. МСКТ є найбільш частим методом, що використовується у пацієнтів з пухлинами підшлункової залози. Виконання МСКТ дозволяє з високою точністю визначити локалізацію пухлини, її характеристики, в частині випадків припустити морфологічну структуру пухлини, визначити наявність чи відсутність метастазів. Використання контрастного посилення при проведенні МСКТ дозволяє оцінити судинну архітектуру пухлини та навколишнього простору, а також визначити з високою ймовірністю наявність та ступінь інвазії пухлини в магістральні судини.

МСКТ була виконана в нашому дослідженні 56 (90,3%) хворим з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, пухлину виявили у 48 (85,7%) з них. У 2 (3,6%) пацієнтів виявили метастази в печінку та регіонарні лімфатичні вузли. Також МСКТ дозволило визначити локалізацію пухлини та оцінити її відношення до головної панкреатичної протоки (рис. 3.2).



Рис. 3.2. МСКТ. Інсулінома тіла підшлункової залози.

Гормональноактивні нейроендокринні пухлини підшлункової залози при МСКТ в більшості випадків в нашому дослідженні були візуалізовані як новоутворення округлої або овальної форми (73,2%), у 26,8% хворих мали неправильну форму. Були розташовані інтрапаренхіматозно у 67,8% пацієнтів, частково інтрапаренхіматозно – 25,1% та екстракорпорально – 7,1%. Інвазію або компресію головної панкреатичної протоки при гормональноактивних нейроендокринних пухлинах підшлункової залози ми спостерігали у 2 пацієнтів з гастринпродукуючими пухлинами, у 1 пацієнта з ВІПомою та у 4 хворих з інсулінпродукуючими пухлинами підшлункової залози (рис. 3.3).



Рис. 3.3. МСКТ. ВППома хвоста ПЗ.

Магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини виконали у 11 (17,7%) пацієнтів з гормональноактивними пухлинами підшлункової залози. Показами до виконання МРТ було відсутність чітких даних за наявну пухлину за даними УЗД та МСКТ органів черевної порожнини, при наявності клінічної картини органічного гіперінсулінізму у пацієнтів або неможливість виконання МСКТ (алергія на йодні сполуки або технічні аспекти). Порівняльний аналіз результатів даних МСКТ та МРТ 8 пацієнтів з ГНЕП ПЗ показав, у 3 пацієнтів пухлина попередньо була виявлено на МСКТ та результат підтверджений за даними МРТ, у 2 пацієнтів за даними МСКТ пухлина не візуалізована, однак при оцінці результатів МРТ в режимі T2 33 був виявлений гіперінтенсивний МР-сигнал, що при подальшому дослідженні був розцінений як пухлина. В даному випадку відбувається накопичення рентгенконтрастної речовини м'якотканинною пухлиною, що дозволяє її візуалізувати (рис. 3.4). У 3 пацієнтів на МРТ сканах не отримали чітких даних за наявної пухлини підшлункової залози, як і при попередніх дослідженнях.

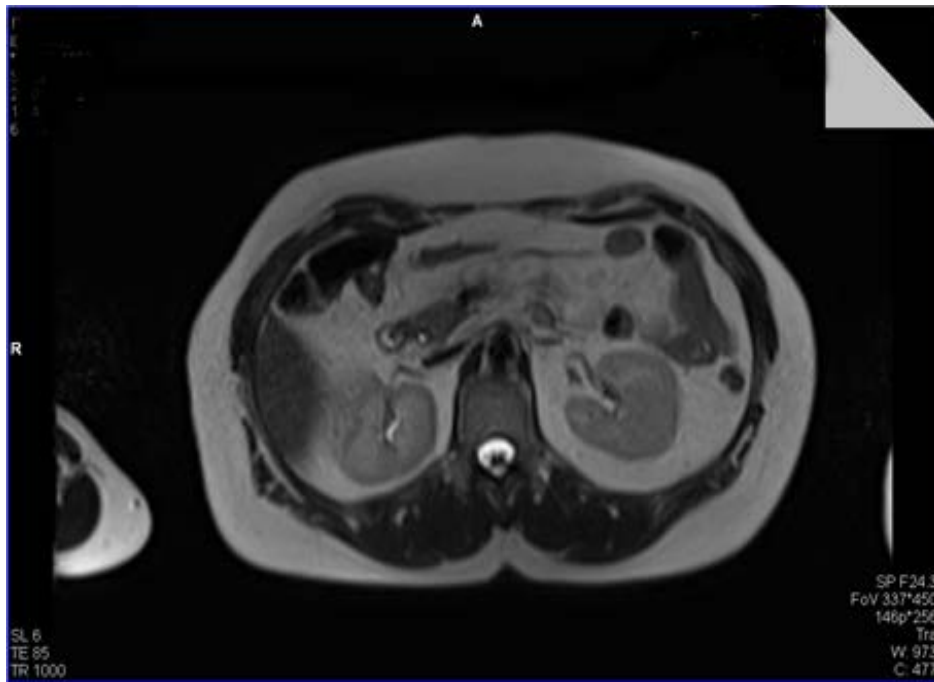


Рис. 3.4. МРТ. Інсулінома тіла ПЗ.

З метою підтвердження діагнозу та більш точної топічної діагностики пухлини, оцінки її відношення до загальної панкреатичної, жовчних проток та магістральних судин хворим виконували ендоскопічну ультрасонографію. При гормональноактивних пухлинах підшлункової залози ендоскопічну ультрасонографію ми виконали у 13 (20,9%) пацієнтів. Всі пацієнти ввійшли до основної групи дослідження, 11 – з інсуліномами, 1 – з гастриномою та 1 – з ВІПомаю. Інсуліноми були візуалізовані як утворення округлої або овальної форми, що мали гіпо- або ізоехогенну структуру. Гастринома і ВІПома мали розміри понад 3 см, тому їхня візуалізація, як при ЕУС, так і іншими методами обстеження не викликала труднощів. За формою вони були визначені, як пухлини овальної форми, гетерогенної структури, що мали гіперехогенний центр з гіпоехогенним ободком по периферії, обидві пухлини мали екстра- та інтрапаренхіматозне розташування в ділянці хвоста та тіла ПЗ (рис. 3.5).

У 7 (53,8%) пацієнтів, яким виконували ЕУС діагноз та локалізація пухлини були попередньо встановлені при черезшкірній трансабдомінальній ультрасонографії та МСКТ, дані ЕУС у цих пацієнтів підтвердили наявність

та локалізацію пухлини у всіх випадках та дали змогу оцінити відношення пухлини до загальної панкреатичної протоки та судин. У 6 (46,2%) пацієнтів з органічним гіперінсулінізмом, яким виконували ЕУС, локалізація пухлини при попередньому обстеженні не була встановлена. Даний метод дозволив у 3 (50%) з цих пацієнтів виявити пухлину та встановити її локалізацію, що було підтверджено інтраопераційно. У 3 (50%) з них за даними ЕУС пухлину не виявили.



Рис. 3.5. ЕУС. Інсулінома хвоста ПЗ.

При неможливості візуалізації гормональноактивних нейроендокринних пухлин неінвазивними методами діагностики, на доопераційному етапі обстеження проводили ангіографічне дослідження, що включало целиакографію, спленоартеріографію та верхню мезентерікографію з ретроградною портографією. В нашому дослідження дане обстеження було виконано у 11 (19,0%) пацієнтів з діагнозом органічний гіперінсулінізм. У 8 (72,7%) з них ангіографію доповнювали забором крові з печінкових вен після внутрішньоартеріальної стимуляції різних відділів підшлункової залози розчином глюконату кальцію з наступним визначенням рівня інсуліну в пробах крові, з метою підтвердження діагнозу.

За результатами ангіографічного дослідження, у 7 хворих при виконанні селективної артеріографії виявили гіперваскулярне утворення в паренхімі підшлункової залози, що було розцінено, як інсулінома. На представлених рисунках можна чітко візуалізувати гіперваскулярне утворення в басейні селезінкової артерії (рис. 3.6) та в басейні дорзальної панкреатичної артерії (рис. 3.7), що дало змогу чітко локалізувати пухлини на доопераційному етапі обстеження, які не були визначені іншими методами обстеження, або підтвердити їх результати при сумнівному результаті.

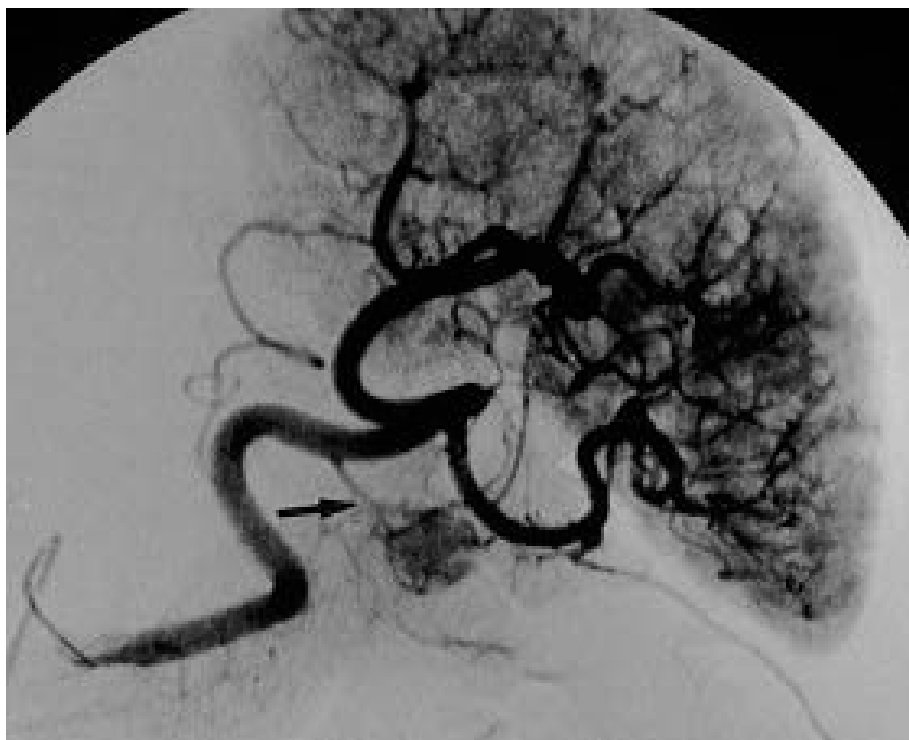


Рис. 3.6. Ангіографія. Гіперваскулярне утворення (інсулінома) в басейні селезінкової артерії.

У 8 хворих крім ангіографічного обстеження, при відсутності позитивного результату або сумнівному результаті виконали тест артеріостимулюючого забору крові. Забір крові проводили з катетеризованої печінкової вени, після артеріальної стимуляції 10% розчином глюконату кальцію. В кожній з проб визначали рівень інсуліну.

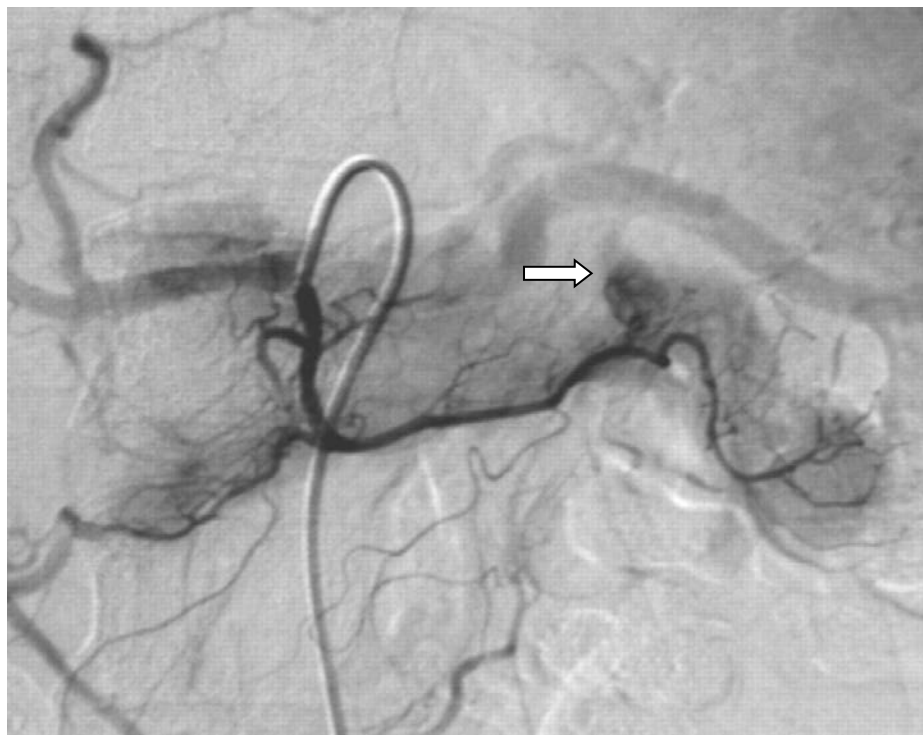


Рис. 3.7. Ангіографія. Гіперваскулярне утворення (інсулінома) в басейні дорзальної панкреатичної артерії.

Результати протоколу проведення тесту АСЗК у пацієнтки з інсуліномою головки підшлункової залози представлено в таблиці 3.3 та рис. 3.8.

Таблиця 3.3

Результати проведення АСЗК

Час забору	Рівень інсуліну сироватки крові		
	Селезінкова артерія	Шлунково-дванадцятипала артерія	Верхня брижова артерія
0 сек. (базальний рівень)	18,50	13,20	9,48
30 сек.	27,10	13,90	83,10
60 сек.	19,60	14,00	109,00
120 сек.	16,90	11,50	53,00

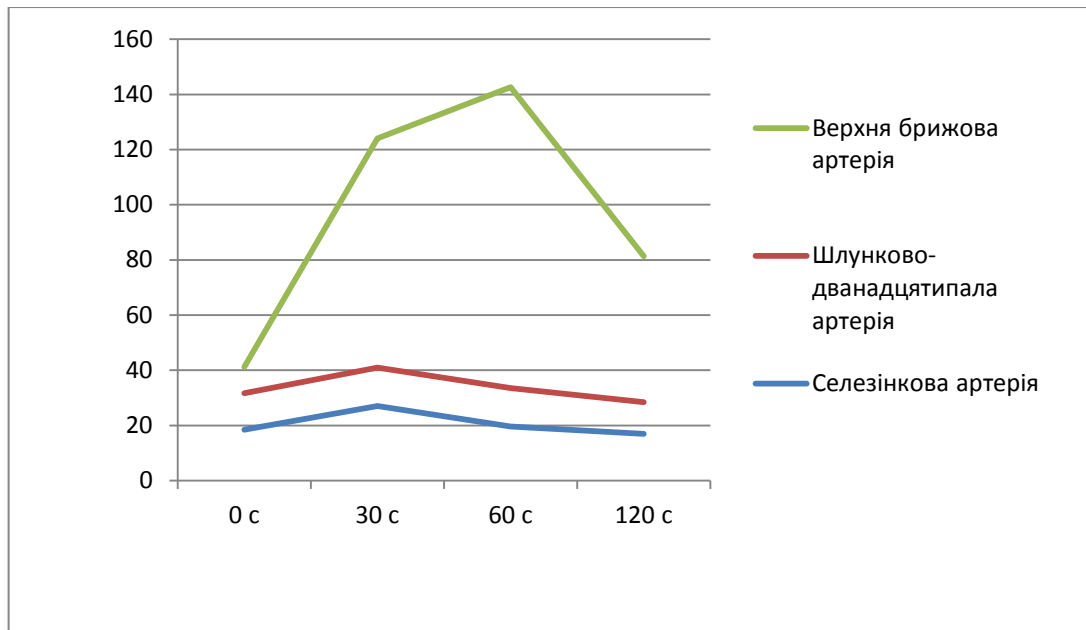


Рис. 3.8. Діаграма протоколу АСЗК.

За даними протоколу дослідження ми визначили значне підвищення рівня інсуліну в сироватці крові забраної з печінкової вени, після стимуляції верхньої брижової артерії, що вказує на наявність інсулінпродукуючої пухлини в ділянці гачкоподібного відростку або, в меншому ступені, в головці підшлункової залози. Наявність пухлини в гачкоподібному відростку ПЗ було підтверджено інтраопераційно.

3.4. Результати лабораторних методів діагностики у хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

Для диференційної діагностики пухлин підшлункової залози існує декілька онкологічних маркерів, рівень яких визначають в сироватці крові. В нашому дослідженні ми використовували карбогідратний антиген 19-9 (CA 19-9) та раково-ембріональний антиген. Для нейроендокринних пухлин підшлункової залози важливим показником є специфічний біохімічний маркер хромогранін А. Слід зауважити, що визначення хромограніну А в сироватці крові стало можливим в нашому дослідженні лише з 2009 року.

У 28 пацієнтів основної групи з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози ми визначили середню концентрацію вищезазначених маркерів в крові та оцінили їхній рівень при різних формах диференціювання даних пухлин, табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Рівень показників пухлинних маркерів.

Ступінь диференціювання НЕП ПЗ	СА 19-9		РЕА		Хромогранін А	
	середнє значення, од/мл	стандарт не відхилення, од/мл	середнє значення, од/мл	стандарт не відхилення, од/мл	середнє значення, од/мл	стандарт не відхилення, од/мл
G1	10,2	4,3	3,4	1,9	148,5	74,9
G2	18,4	7,5	8,7	4,2	267,6	162,5
G3	223,4	143,9	2,8	1,3	135,4	71,6

Проведене дослідження показало, що показники СА 19-9 та раковомембріональний антиген, знаходяться в межах норми у більшості пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами ПЗ та лише у пацієнтів з нейроендокринною карциномою G3 відмічається підвищення рівня СА 19-9 до середнього значення 223,4 од/мл, що обумовлено частковою втратою диференціації пухлини та є негативним фактором прогнозу захворювання. Тоді, як середні значення хромограніну А, є вище нормального рівня у всіх пацієнтів, однак максимальний рівень визначали у хворих з нейроендокринною пухлиною G2, що також є найбільш чисельною групою, а найменший рівень в підгрупі пацієнтів з нейроендокринною карциномою G3, що також, як і рівень показника СА 19-9, обумовлено частковою втратою диференціації пухлини.

Таким чином, визначення онкомаркерів є важливою складовою диференційної діагностики пухлин підшлункової залози. Оцінка онкомаркерів, разом з іншими методами обстеження, дозволяє на

доопераційному етапі встановити попередній діагноз нейроендокринної пухлини підшлункової залози та припустити ступінь її злоякісності.

3.5. Результати інструментальних методів обстеження у хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

Нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози або клінічно «німі», незважаючи на нейроендокринну природу клітин, не дають специфічної клінічної картини, що обумовлена гормональною гіперпродукцією. Однак в більшості клітин таких пухлин, можна визначити наявність того чи іншого гормону за допомогою імуногістохімічного дослідження, але його концентрація в плазмі знаходиться в межах норми або незначно підвищена і клінічно себе не проявляє.

Клінічна картина таких пухлин, як зазначалося вище, не є специфічною та обумовлена неопластичними симптомами: біль, жовтяниця, втрата ваги та ін., котрі залежать від розмірів, локалізації та поширеності процесу, що значно ускладнює доопераційну верифікацію діагнозу та потребує ретельного діагностичного пошуку. При проведенні нашого дослідження ми звернули увагу, що незважаючи на великі розміри пухлин, клінічна картина при даній патології менш виражена ніж в аналогічних випадках при аденокарциномах підшлункової залози.

Основними методами діагностики нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози є інструментальні методи, в той час, як лабораторні, на відміну від гормональноактивних пухлин несуть лише допоміжну функцію. У частини хворих, що була пролікована в ранній період нашого дослідження, а їх результати проаналізовані ретроспективно, можливості інструментальних досліджень та вивчення інструментальної семіотики дещо різняться. В ранньому періоді нашого дослідження діагностична програма включала в себе лише виявлення пухлини

підшлункової залози, тоді, як на сьогоднішній день в більшості випадків ми проводимо попередню доопераційну верифікацію діагнозу.

Основним скринінговим методом діагностики даної патології, як і всіх пухлин підшлункової залози, є ультрасонографія органів черевної порожнини, яку виконали всім пацієнтів. Проведення ультрасонографії в більшості випадків направлено на виявлення будь-якої органічної патології підшлункової залози, а при наявних ускладненнях на виявлення їх причини.

Ультрасонографія органів черевної порожнини, в нашому дослідженні, була виконана 92 (100%) пацієнтам з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Первинна пухлина за даними ультрасонографії була виявлена у 79 (85,9%) з них, у 5 (5,4%) пацієнтів при ультразвуковому дослідженні, пухлина була не візуалізована однак виявлені непрямі ознаки пухлини, у 6 (6,5%) пацієнтів отримали негативний результат та у 2 (2,2%) пацієнтів за даними ультрасонографії діагноз пухлина ПЗ був встановлений, однак за даними інших досліджень її локалізація відрізнялась. До непрямих ознак пухлини підшлункової залози ми відносимо розширення проксимальних відділів жовчних проток та їх звуження на рівні головки підшлункової залози без наявних ознак холедохолітіазу, що було виявлено у 18 (19,5%) пацієнтів, розширення загальної панкреатичної протоки в тілі та хвості підшлункової залози спостерігали у 24 (26,1%) пацієнтів.

Нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози в більшості випадків при ультрасонографічному дослідженні були візуалізовані у вигляді солідного утворення (78,6% спостережень), що мали в 86,4% гіпоехогенну структуру, у 10,9% випадків пухлини за даними ультрасонографії мали анехогенну структуру та у 2,7% випадків були ізоехогенні. Причому слід зазначити, що ехогенність нейроендокринних пухлин при проведенні ультрасонографії вища ніж у аденокарцином, при наявності рідинних ділянок визначали анехогенні включення, що також було більш патогномонічним симптомом для НЕП. У 12,6% випадків за даними

ультрасонографії нейроендокринні пухлини підшлункової залози мали кістозну або кістозно-солідну структуру, що не дозволяло нам за даними УЗД виключити цистаденому або цистаденокарциному підшлункової залози. За даними УЗД оцінювали наявність капсули та її структури, слід зауважити, що при нейроендокринних пухлинах, особливо доброякісних або НЕП з низьким рівнем злоякісності ми визначали капсулу пухлини, на відміну від НЕП з високим рівнем злоякісності та аденокарцином (рис. 3.9).

За даними ультрасонографії в першу чергу визначали локалізацію пухлини. Данні ультрасонографії в групі хворих з ННЕП ПЗ дозволили встановити локалізацію пухлини в головці підшлункової залози у 37 (40,2%) хворих, в тілі у 11 (12,0%), в хвості у 24 (26,1%), в гачкоподібному відростку у 4 (4,3%). У 3 (3,3%) пацієнтів спостерігали множинне ураження підшлункової залози. У 13 (14,1%) хворих отримано псевдонегативні результати, що в подальшому було доведено при ретроспективному аналізі даних ультразвукової діагностики, інших методів дослідження та інтраопераційних даних.

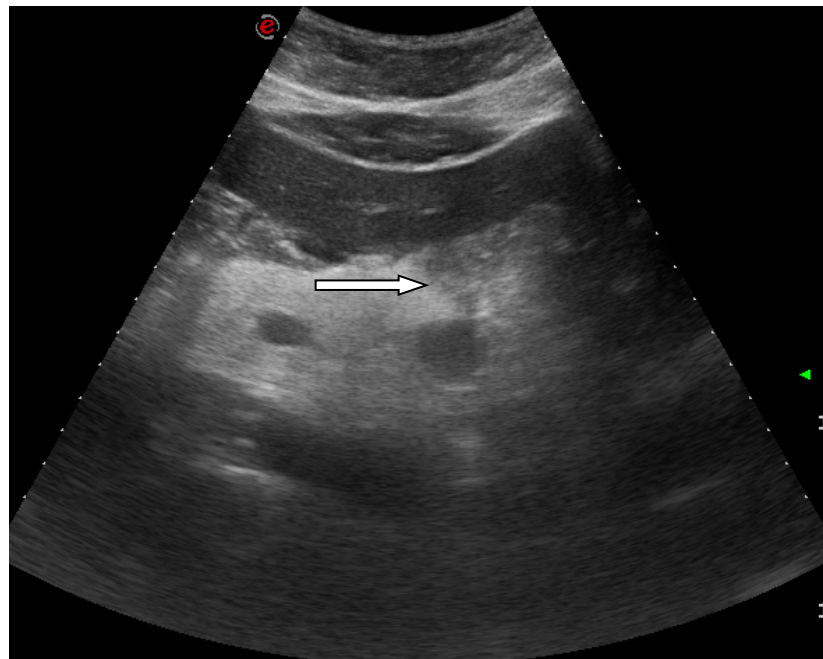


Рис. 3.9. УЗД. Нейроендокринна пухлина тіла підшлункової залози.

При локалізації пухлини в головці та тілі підшлункової залози під час ультрасонографії у 53,4% пацієнтів ми спостерігали розширення головної панкреатичної протоки в дистальному напрямку від пухлини, що вважали непрямою ознакою пухлини ПЗ. Однак у 46,7% пацієнтів при даній локалізації головна панкреатична протока не перевищувала 2 мм, що обумовлено знаходженням пухлини по периферії органа та відсутністю контакту зі стінкою панкреатичної протоки. У 19,5% хворих при проведенні УЗД виявили розширення жовчних протоків, причому підвищення рівня білірубіну сироватки крові спостерігали у 15,7% з цих пацієнтів, тоді як у 5,6% хворих незважаючи на явища біліарної гіпертензії рівень білірубіну залишався в межах норми, а трансамінази були незначно підвищені. За наявності жовчного міхура у хворих з явищами біліарної гіпертензії визначали позитивний ехографічний симптом Курвуазьє (розширений жовчний міхур без конкрементів).

Важливим етапом ультрасонографії було визначення метастатичного ураження печінки та лімфатичних вузлів. Так при проведенні аналізу даних ультрасонографії у 6 хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози були виявлені поодинокі (2 хворих) або множинні (4 хворих) гіпоехогенні утворення в печінці діаметром від 0,5 до 7 см. При проведенні подальшого обстеження та лікування цих хворих ця інформація була підтверджена. Однак у 4 хворих, під час ультрасонографії не отримали даних за метастатичне ураження печінки, що було встановлено на МСКТ та/або МРТ та підтверджено гістологічно. Метастази в регіонарні лімфатичні вузли, що в подальшому були підтверджені гістологічно виявили у 3 пацієнтів. В таблиці 3.5 представлено результати ультразвукової діагностики ННЕП ПЗ. У 20,7% пацієнтів при ультразвуковому дослідженні ми змогли за вищезазначеними ознаками запідозрити нейроендокринну пухлину ПЗ, що в подальшому було підтверджено гістологічно, пацієнти відносяться до основної групи. Слід зауважити, що всі випадки, коли при

проведенні УЗД виникла підозра на нейроендокринну природу пухлини відносяться до цілеспрямованих клінічних досліджень.

Таблиця 3.5

Результати УЗД у хворих з нефункціонуючими НЕП ПЗ

Ділянка ПЗ	Діагностовано пухлину		Верифіковано НЕП ПЗ	
	Абс.	%	Абс.	%
Головка ПЗ	37	40,2	8	8,7
Тіло ПЗ	11	12,0	3	3,3
Хвіст ПЗ	24	26,1	5	5,4
Гачкоподібний відросток ПЗ	4	4,3	1	1,1
Множинна локалізація	3	3,3	2	2,2
Невиявлена локалізація	13	14,1	–	–
Разом	92	100,0	19	20,7

Метод мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії є основним методом діагностики пухлин підшлункової залози та визначення їх локалізації. Нейроендокринні пухлини підшлункової залози при МСКТ були візуалізовані, як інтрапаренхімітотні новоутворення (67,1% випадків) округлої (70,9%) або неправильної форми (29,1%). У 25,3% пацієнтів нейроендокринні пухлини за даними МСКТ мали інтра- та екстрапаренхіматозне розташування та у 7,6% були розташовані екстраорганно. В більшості випадків (78,5%) структура пухлини за даними МСКТ була розцінена, як тканинна з невисокою щільністю, тоді як у 21,5% пацієнтів пухлина була представлена кістозно-солідною структурою. Тканина підшлункової залози навколо пухлини частіше мала звичайну не змінену структуру (рис. 3.10).



Рис. 3.10. МСКТ. Нейроендокринна пухлина хвоста ПЗ.

МСКТ в нашому дослідженні була виконано у 79 (85,9%) хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. При цьому пухлина була візуалізована в 97,5% випадків. При МСКТ дослідженні уточнювали локалізацію пухлини, неоднорідність структури пухлинного утворення, наявність рідинних включень або кальцифікатів, ознаки, що свідчили про можливу нейроендокринну природу захворювання. Обов'язковим була оцінка місцевого поширення пухлини, інвазія в навколишні органи та судини, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, що в більшості випадків свідчило про їхнє метастатичне ураження та оцінка інших органів черевної порожнини з метою встановлення наявності віддалених метастазів. Локалізація пухлин була аналогічна локалізації при ультразвуковому дослідженні, однак підозра на нейроендокринну природу пухлини виникла в 17,7% випадків. У 2 (2,5%) хворих пухлина була не візуалізована на МСКТ, ці обстеження були виконані на початку нашого дослідження, пухлини були невеликих розмірів без наявних ускладнень,

можливо це пов'язано з технічними можливостями, однак не виключаємо, що це були діагностичні помилки.

Таким чином при МСКТ у 77 (97,5%) пацієнтів пухлина була візуалізована та локалізована, у 14 (17,7%) хворих визначали розширення позапечінкових жовчних проток та жовчного міхура, у 3 (3,8%) хворих виявили збільшення селезінки за рахунок компресії селезінкової вени. Розширення загальної панкреатичної протоки ми виявили у 11 (13,9%) пацієнтів. Інвазія пухлини в сусідні органи у 4 (5,1%) пацієнтів, у 1 хворого в субкардіальний відділ шлунку, у 3 в дванадцятипалу кишку. Інвазія пухлини в судини за даними МСКТ визначена у 5 (6,3%) пацієнтів з ННЕП ПЗ та у 6 (7,6%) пацієнтів ми визначали інтимне сполучення з судинами однак без інвазії в стінку останніх. Наявність збільшених регіонарних лімфатичних вузлів у 11 (13,9%) пацієнтів та у 4 (5,1%) були виявлені віддалені метастази, локалізовані в печінці (рис. 3.11). У 3 (3,8%) пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози за даними МСКТ було виявлено множинне ураження підшлункової залози. У 1 пацієнта пухлина розміром до 56 мм, була локалізована в хвості підшлункової залози та аналогічна пухлина до 15 мм в діаметрі в ділянці перешийку підшлункової залози. У двох пацієнтів було виявлено 3 та 4 пухлини в різних відділах підшлункової залози.

Проаналізувавши дані нашого обстеження слід відмітити, що патогномонічними ознаками, що можуть свідчити про нейроендокринну природу пухлин, ми вважаємо відносно великі розміри пухлини та довготривалий анамнез, що не відповідає клінічній картині, наявність капсули, чіткі рівні контури, екстраорганний ріст пухлини з відсутністю панкреатичної гіпертензії, наявність кальцифікатів та рідинних включень. При контрастному посиленні пухлина може виглядати, як утворення з множинними гіперконтрастними зонами і так само виглядають метастази в печінку.



Рис. 3.11. МСКТ. Нейроендокринна пухлина ПЗ. Множинні метастази в печінку.

Наступним ефективним методом діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози є магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини, що дає можливість виконати топічну діагностику патологічного процесу, визначити його поширення, оцінити стан протокової системи підшлункової залози та позапечінкових жовчних шляхів. Переваги МРТ по відношенню до МСКТ є висока специфічність дослідження, відсутність променевого навантаження на пацієнта, що дозволяє виконувати динамічне спостереження. В нашому дослідженні МРТ органів черевної порожнини було виконано у 18 (19,6%) пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. У всіх 18 пацієнтів пухлини були візуалізовані на МРТ сканах, у 77,8% пухлини мали інтрапаренхіматозне розташування, у 16,7% були розташовані екстрапаренхіматозно та у 5,5% пацієнтів змішаний варіант росту пухлини. Візуалізацію нейроендокринних пухлин при МРТ проводили в різних режимах, в Т1 режимі у 66,7% пацієнтів пухлини були представлені

гіпоінтенсивними осередками та у 33,3% – ізоінтенсивними. Найбільш інформативними режимами МРТ для візуалізації нейроендокринних пухлин вважаємо Т2 режим зважених зображень, при цьому нейроендокринні пухлини в нашому дослідженні були візуалізовані у 55,6% пацієнтів помірно інтенсивні та у 44,4%, як високоінтенсивні зображення. Також високоінформативним режимом ми вважаємо Т2 STIR режим (з придушенням жиру), що дає змогу візуалізувати більшість нейроендокринних пухлин (83,3%), як гіперінтенсивні зображення. При виконанні контрастного посилення хілатами гадолінію, ми спостерігали підвищення інтенсивності сигналу на Т1 зв'язаних зображеннях від пухлини, у всіх випадках. Однак у 66,7% випадків інтенсивність сигналу зображення була рівномірна по всій пухлині з підвищенням інтенсивності по периферії, тоді, як у 33,3% пацієнтів інтенсивність сигналу підвищилась, вона була нерівномірна та змінювалась від гіперінтенсивного, більше по периферії пухлини, до гіпо- та ізоінтенсивного сигналу в інших частинах пухлини, що обумовлено гетерогенністю пухлини, відсутністю накопичення препарату в зонах некрозу та кістозної трансформації пухлини. Режим магнітно-резонансної холангіопанкреатографії ми використовували у 7 (7,6%) пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, у 3 пацієнтів було виявлено розширення позапечінкових жовчних проток та загальної панкреатичної протоки з блоком на рівні головки підшлункової залози, де за даними інших режимів МРТ дослідження була визначена пухлина, що не візуалізована попередніми обстеженнями. У 2 пацієнтів з підозрою на кістозну патологію підшлункової залози, за даними МРПХГ була візуалізована кістозно-солідна пухлина підшлункової залози без контакту та наявних патологічних змін протокової системи підшлункової залози (рис. 3.12).

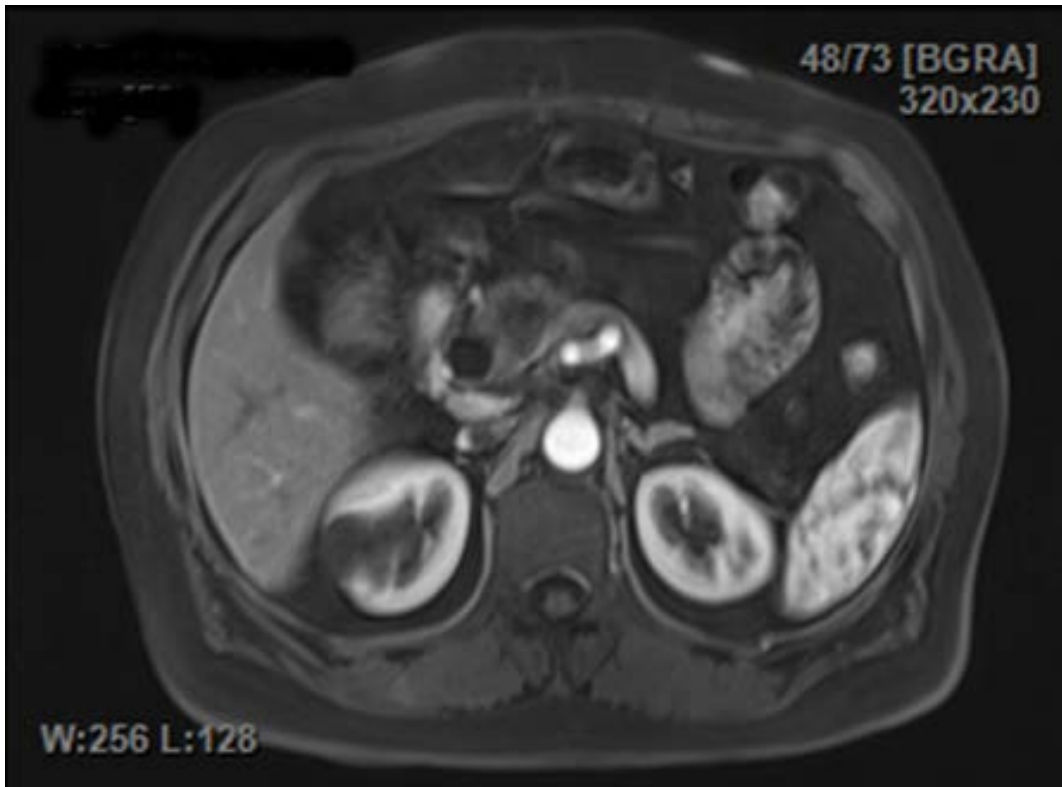


Рис. 3.12. МРТ. Нейроендокринна пухлина головки ПЗ.

Важливою задачею МРТ дослідження є діагностична оцінка метастатичного ураження печінки та місцевого рецидиву захворювання. У 3 пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, в віддаленому післяопераційному періоді, за даними МРТ дослідження, були виявлені метастази в печінку, слід зауважити, що у 1 пацієнта за даними МСКТ при контрольному обстеженні через 12 місяців було виявлено 2 метастатичних осередки в 6 та 7 сегментах печінки. Хворому запропоноване оперативне втручання, однак при подальшому передопераційному обстеженні на МРТ сканах виявлено множинне білобарне метастатичне ураження печінки, що є протипоказом до виконання оперативного втручання, та змінило подальшу тактику лікування даного пацієнта. У іншого пацієнта з метастазами печінки за даними МСКТ на МРТ дослідження крім метастазів в печінку було виявлено локальний рецидив в зоні резекції підшлункової залози, що не було діагностовано за даними МСКТ. Метастази нейроендокринних пухлин підшлункової залози в печінку на МРТ сканах при

внутрішньовенному посиленні контрастною речовиною візуалізовані, як і основна пухлина у вигляді помірно- та високоінтенсивних зображень з гіперваскулярною периферією. Таким чином магнітно-резонансна томографія є достатньо чутливим та ефективним методом діагностики нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози та є необхідним методом обстеження, з метою покращення діагностики метастатичного ураження печінки та локальних рецидивів захворювання.

З метою виявлення нейроендокринних пухлин дрібних розмірів, підтвердження діагнозу нейроендокринної пухлини підшлункової залози та більш точної оцінки відношення пухлини до загальної панкреатичної та жовчної протоки, а також до судин, хворим виконували ендоскопічну ультрасонографію. Ендоскопічну ультрасонографію ми виконали у 8 (8,7%) хворих з нефункціонуючими пухлинами підшлункової залози, що знаходилися в головці ПЗ – 5 хворих, гачкоподібному відростку – 1 пацієнт та тілі ПЗ – 2 пацієнтів. Діагноз пухлина ПЗ був встановлений попередньо виконаними інструментальними методами дослідження. Виконання ЕУС дозволило у 2 пацієнтів визначити інвазію пухлини в стінку дванадцятипалої кишки, що не було встановлено за даними попередніх досліджень, в тому числі дуоденоскопії, у 1 пацієнта спостерігали часткову компресію пухлиною загальної жовчної протоки, у 1 пацієнта підтвердили інвазію пухлини головки підшлункової залози в ворітну вену та у 1 з пухлиною тіла ПЗ в селезінкову вену. У 1 пацієнта спостерігали збільшені до 1,5 см парапанкреатичні лімфатичні вузли, що свідчило про можливість метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів, в подальшому це було підтверджено гістологічно. У 5 пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози ендоскопічну ультрасонографію доповнили тонкоголковою аспіраційною біопсією пухлини. У 3 з цих пацієнтів це дозволило на доопераційному етапі провести верифікацію діагнозу, нейроендокринної пухлини підшлункової залози, у 2 пацієнтів отримали псевдонегативний результат (рис. 3.13).

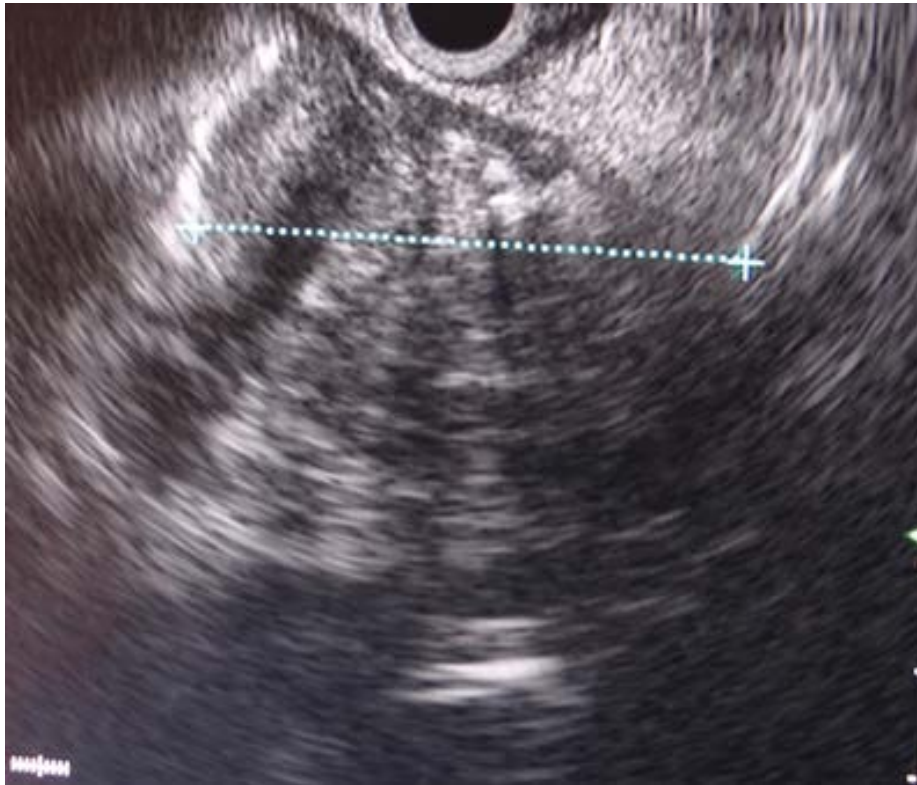


Рис. 3.13 ЕУС. Нейроендокринна пухлина ПЗ.

Таким чином вважаємо ендоскопічну ультрасонографію ефективним методом діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, що в комплексному обстеженні з іншими дослідженнями, може бути використаний для встановлення правильного діагнозу, його доопераційної верифікації та визначення оптимальної тактики лікування.

Більш специфічними методами діагностики нейроендокринних пухлин ПЗ є радіоізотопні методи обстеження. До яких в першу чергу відноситься сцинтиграфія соматостатинових рецепторів. В нашому дослідженні цей метод ми використовували у обмеженій кількості пацієнтів, як з гормональноактивними, так і з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Невелика кількість пацієнтів, у яких виконали СРС, обумовлена в першу чергу досить обмеженою можливістю виконання даного обстеження в Україні. В нашому дослідженні СРС ми виконали у 6 пацієнтів, 1 хвора належала до групи пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами, хвора мала

гастринпродукуючу пухлину ПЗ та 5 пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Зважаючи на невелику кількість обстеження в обох групах та відсутність достатньої кількості пацієнтів для статистичної обробки, результати будуть представлені разом. Хвора з гастринпродукуючою НЕП ПЗ, перенесла дистальну резекцію підшлункової залози з приводу гастриноми, через 9 місяців у пацієнтки з'явилися повторні скарги. При контрольному обстеженні, за даними УЗД органів черевної порожнини та МСКТ, у пацієнтки виявлено два вогнища в печінці розмірами 15 та 20 мм, ймовірно метастатичного походження. Пацієнтці запропоноване повторне оперативне втручання, однак на доопераційному етапі з метою уточнення діагнозу виконано сцинтиграфія соматостатинових рецепторів з препаратом октреоскан. За даними СРС у хворої підтверджено метастатичне ураження печінки, однак виявлено 3 вогнища в печінці та метастатичне ураження лімфатичного вузла в зоні резекційної поверхні підшлункової залози, розмірами до 1 см в діаметрі (рис. 3.14).

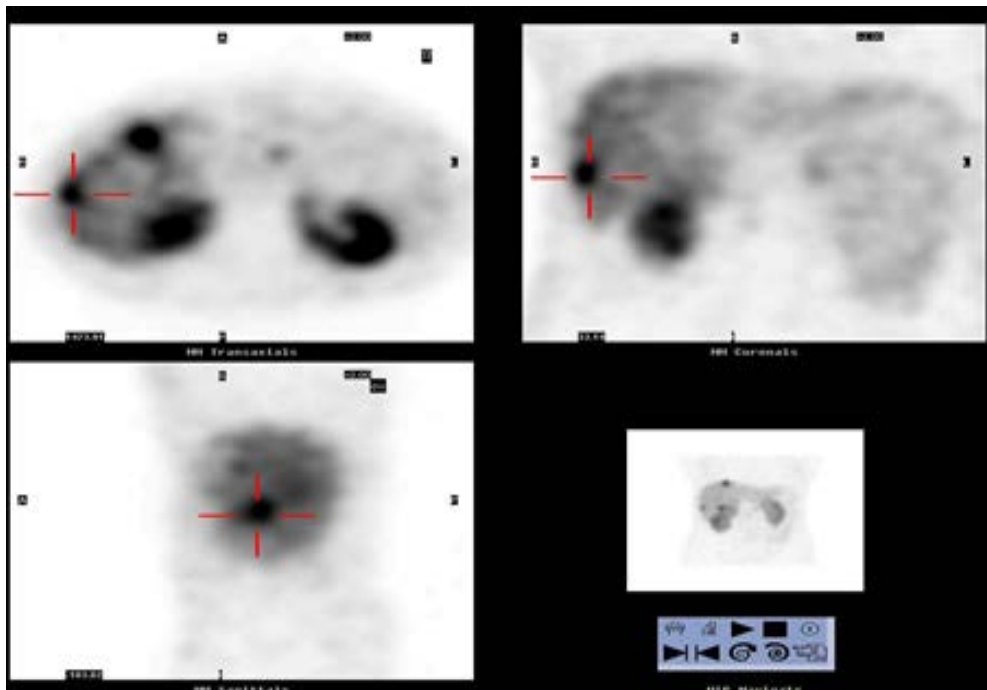


Рис. 3.14. СРС. Метастази НЕП ПЗ в печінку.

В групі пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози СРС виконали у 2 пацієнтів з первинними пухлинами, з метою уточнення діагнозу та визначення стадії процесу. У одного пацієнта за даними СРС з препаратом октреоскан, підтверджено наявність нейроендокринної пухлини підшлункової залози, множинне білобарне метастатичне ураження печінки та метастази в хребет, пацієнт направлений в онкологічний заклад для проходження хіміотерапії. У іншого пацієнта з нефункціонуючою НЕП ПЗ результат СРС був негативний, незважаючи на наявність пухлини в хвості підшлункової залози, що в подальшому після успішного оперативного втручання була верифікована, як нейроендокринна пухлина підшлункової залози G3. Вважаємо негативний результат СРС, в даному випадку, обумовлений низькою диференціацією НЕП ПЗ та відсутністю в її клітинах специфічних соматостатинових рецепторів II та V типів.

У 3 пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, СРС з препаратом октреоскан виконали при контрольному обстеженні в різні строки після оперативного втручання. У всіх 3 пацієнтів при контрольному обстеженні виявили підвищення рівня хромограніну А в сироватці крові, за даними проведених ультрасонографії органів черевної порожнини, МСКТ та/або МРТ органів грудної та черевної порожнини патологічних вогнищ пролонгації хвороби не виявили. Однак за даними СРС у 1 пацієнта виявлено вогнище до 12 мм в діаметрі розташоване в заочеревинному просторі (рис. 3.15). У 2-х інших за даними СРС патологічних вогнищ не виявлено, що також в подальшому було підтверджено результатами позитронно-емісійної томографії.

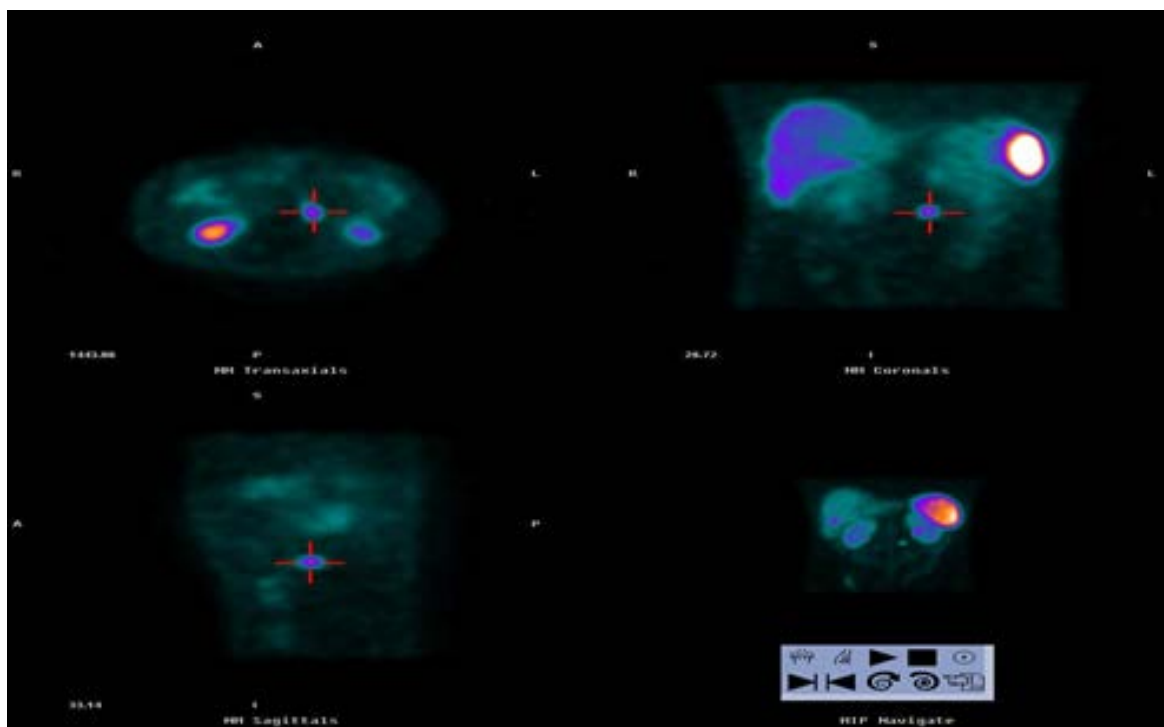


Рис. 3.15. СРС. Метастаз НЕП в лімфовузол.

Незважаючи на невелику кількість даних результатів СРС з препаратом октреоскан, вважаємо сцинтиграфію соматостатинових рецепторів достатньо ефективним методом обстеження, що дозволяє достовірно визначити стадію захворювання у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, визначити наявність регіонарних та віддалених метастазів, в тому числі дрібних розмірів та проводити оцінку ефективності лікування.

Наступним специфічним радіологічним методом обстеження є позитронно-емісійна томографія у поєднанні з комп'ютерною томографією. Даний метод оснований на поглинанні клітинами нейроендокринної пухлини препаратів мічених радіоізотопом. Найбільш ефективним препаратом для ПЕТ-КТ у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози є препарат октреотиду мічений галієм (Ga-DOTATOC (DOTA- Phe 1- Tyr 3- Octreotid)). На теперішній час в Україні виконання даних обстежень неможливо. В нашому дослідженні включені 4 пацієнта, яким виконували ПЕТ-КТ. Один пацієнт неоперований, має пухлину головки підшлункової залози, білобарне метастатичне ураження печінки, що було діагностовано

попередніми методами обстеження (УЗД, МСКТ), виконана пункційна біопсія пухлини, встановлений діагноз нейроендокринна пухлина підшлункової залози G2, при виконанні ПЕТ-КТ крім вищеперерахованого у пацієнта діагностовано множинне метастатичне ураження лімфовузлів верхньої половини черевної порожнини, що не було візуалізовано попередніми обстеженнями (рис. 3.16.).

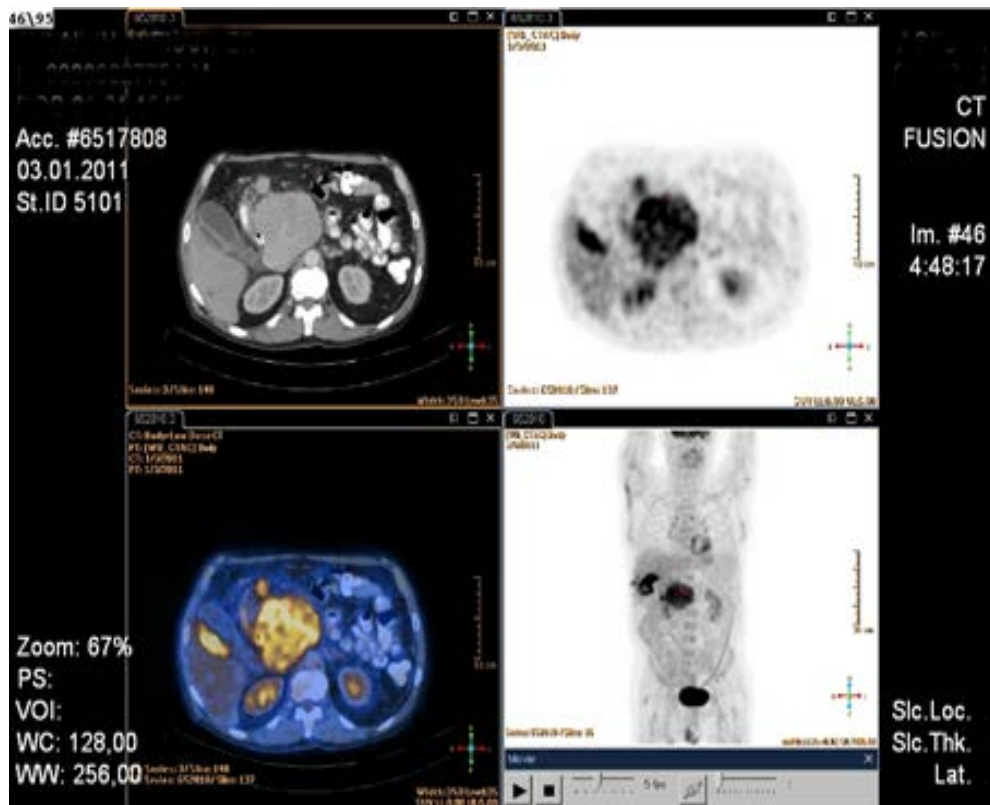


Рис. 3.16. ПЕТ-КТ. Нейроендокринна пухлина головки ПЗ. Метастази в печінку.

У інших 3 пацієнтів ПЕТ-КТ виконано як контрольне обстеження в різні строки після перенесеного оперативного втручання та для контролю післяопераційного лікування. У одного пацієнта через 6 місяців після дистальної резекції підшлункової залози та лімфаденектомії, з приводу нейроендокринної пухлини підшлункової залози G2, при контрольному обстеженні за даними УЗД та МСКТ органів черевної та грудної порожнини патологічних вогнищ не виявлено, однак зважаючи на підвищення рівня хромограніну А в сироватці крові, пацієнту рекомендовано виконання ПЕТ-

КТ з Ga-DOTATOC, за результатами якого виявлено вогнище метастатичного ураження лімфатичного вузла до 6 мм в діаметрі в ділянці брижі ободової кишки. У інших двох пацієнтів, що перенесли панкреатодуоденальну резекцію та тотальну панкреатектомію з резекцією ворітної вени, з приводу нейроендокринної пухлини підшлункової залози G2 в обох випадках, на контрольних обстеженнях ПЕТ-КТ з Ga-DOTATOC патологічних вогнищ не виявлено, незважаючи на незначне підвищення рівня хромограніну А в сироватці крові.

Таким чином, незважаючи на невеликий досвід використання ПЕТ-КТ, вважаємо цей метод достатньо ефективним при обстеженні пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Внаслідок високої доступності візуалізації дрібних осередків пухлинного ураження, як і при скінтіграфії соматостатинових рецепторів, ПЕТ-КТ є високоефективним методом моніторингу пацієнтів в віддаленому післяопераційному періоді та для контролю ефективності специфічного лікування.

3.6. Результати інтраопераційних методів діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Крім вищезазначених інструментальних методів обстеження, в діагностиці нейроендокринних пухлин підшлункової залози важливу роль відіграє інтраопераційна ультрасонографія.

ІОУС дозволяє визначити локалізацію дрібних новоутворень підшлункової залози, що розташовані в товщі паренхіми та хірург не може виявити при ретельній пальпації ПЗ, що особливо важливо при множинному пухлинному ураженні підшлункової залози. Також цей метод використовують для топічної діагностики метастазів печінки та оцінки радикальності виконаного оперативного втручання.

ІОУС була виконана в нашому дослідженні у 17 (27,4%) пацієнтів з гормональноактивними пухлинами підшлункової залози та у 24 (26,1%) хворих з нефункціонуючими НЕП ПЗ.

Серед пацієнтів з гормональноактивними пухлинами, яким виконали ІОУС, 16 пацієнтів були з інсулінпродукуючими пухлинами підшлункової залози та 1 хвора з метастазами в печінку гастринпродукуючої нейроендокринної пухлини ПЗ, що попередньо перенесла дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією. У 7 пацієнтів з органічним гіперінсулінізмом пухлина не була візуалізована доопераційними методами дослідження, у 5 пацієнтів на доопераційному етапі пухлина була візуалізована при трансабдомінальній ультрасонографії та не визначалася за даними МСКТ та/або МРТ. У 3 пацієнтів пухлина була візуалізована на доопераційному етапі обстеження, однак мала розміри менше 1 см, що не дозволило її визначити при інтраопераційній пальпації підшлункової залози. В одному випадку пацієнт з інсулінпродукуючою нейроендокринною пухлиною підшлункової залози попередньо переніс дистальну резекцію ПЗ, через 7 місяців після операції з'явилися скарги на гіпоглікемічний синдром, при обстеженні виявлено метастатичне ураження 2-3 сегментів печінки, інтраопераційно при виконанні ІОУС печінки та кукси підшлункової залози, виявлено пухлинне утворення до 8 мм в діаметрі в дистальній частині кукси ПЗ та крім 2 вогнищ метастатичного ураження в 2 та 3 сегментах печінки розмірами 16 та 18 мм, аналогічний утвір до 10 мм в діаметрі в 6 сегменті печінки, що не було діагностовано на доопераційному етапі обстеження.

Інтраопераційна ультрасонографія дозволила у 14 (87,5%) пацієнтів з інсулінпродукуючими пухлинами підшлункової залози визначити локалізацію пухлини, у 2 (12,5%) пацієнтів незважаючи на наявну клінічну картину органічного гіперінсулінізму, при ІОУС візуалізувати пухлину було неможливо. Визначення метастазів гормональноактивних нейроендокринних пухлин ПЗ за допомогою ІОУС проводили у 2 пацієнтів, в обох випадках

отримали позитивний результат, однак така кількість спостережень не може бути статистично оброблена (рис.3.17).

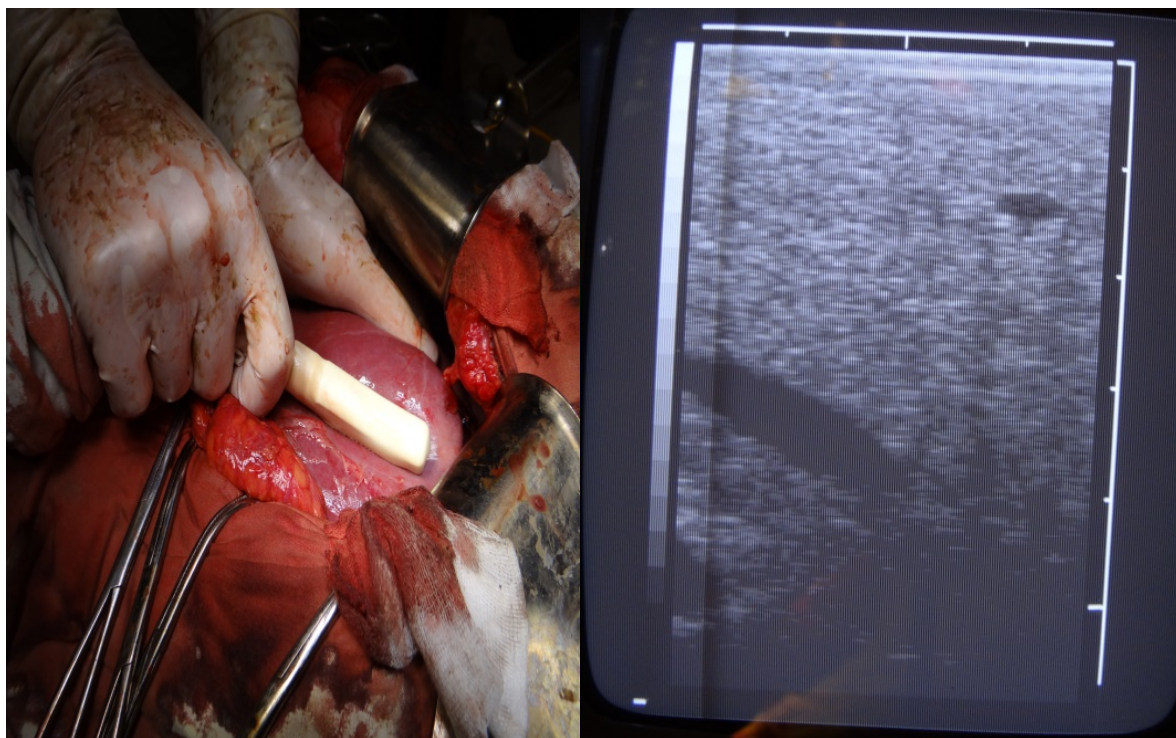


Рис. 3.17. ІОУС. Метастаз НЕП ПЗ в печінку.

В групі пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози ІОУС була виконана 24 (26,1%) пацієнтам, в більшості випадків це були пухлини невеликих розмірів (до 30 мм). Метою виконання інтраопераційної ультрасонографії було визначення відношення пухлини до головної панкреатичної протоки, магістральних судин, виявлення та локалізація метастазів в печінці. У 21 (87,5%) з них при інтраопераційній ультрасонографії пухлина була візуалізована, у 9 (34,6%) з них пухлина була розташована інтрапаренхіматозно та здавлювала або мала інтимний контакт з головною панкреатичною протокою, що виключило можливість виконання органозберігаючого оперативного втручання. У 2 (8,3%) хворих при виконанні інтраопераційної ультрасонографії була виявлена інвазія пухлини в верхню брижову вену, що потребувало виконання резекції зазначеної судини та у 2 (8,3%) хворих інтимне сполучення пухлини зі стінкою даної

вени, що дало змогу ретельно мобілізувати судину та виконати панкреатодуоденальну резекцію зі збереженням цілісності судини.

У 3 (12,5%) пацієнтів при виконанні інтраопераційної ультрасонографії виявлено множинне ураження підшлункової залози, у 1 пацієнта 2 пухлини в різних відділах ПЗ (хвіст та перешийок), що були візуалізовані доопераційними методами обстеження та підтверджено інтраопераційно, у 2 пацієнтів множинне ураження ПЗ, доопераційними методами обстеження було встановлено не в повному обсязі. За даними інтраопераційної ультрасонографії, у пацієнта з синдромом МЕН 1, крім виявленої пухлини в головці підшлункової залози розмірами 23 мм, візуалізовано 3 аналогічних за структурою осередки від 3 до 7 мм в хвості ПЗ, та у 1 пацієнта крім новоутворення в хвості підшлункової залози, розміром 45 мм, при ІОУС було виявлено аналогічне за структурою новоутворення 15 мм в тілі підшлункової залози, інтрапаренхіматозно, по задньо-нижній поверхні, розташоване рядом з головною панкреатичною протокою. За даними інтраопераційної ультрасонографії найближче розташування даного новоутворення до загальної панкреатичної протоки склало 3 мм. Виконання ІОУС в даному випадку крім виявлення додаткового утворення підшлункової залози, дало змогу чітко визначити його локалізацію відносно протокової системи ПЗ та виконати органозберігаючу операцію (енуклеацію).

У 5 пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози за даними доопераційних методів обстеження були виявлені метастази в печінку (2 пацієнтів з первинними пухлинами та 3 раніше прооперовані). У всіх цих пацієнтів обов'язковим етапом обстеження вважаємо інтраопераційну ультрасонографію, що дозволила у 2 пацієнтів чітко локалізувати поодинокі метастази в правій долі печінки та виконати їх видалення. У 3 пацієнтів ІОУС дозволила оцінити об'єм метастатичного ураження та визначити зону резекції печінки (рис. 3.17).

Таким чином вважаємо інтраопераційну ультрасонографію невід'ємною частиною комплексного обстеження пацієнтів з

нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що дозволяє виявити та визначити локалізацію пухлин невеликого розміру, виявити множинне ураження підшлункової залози та провести топічну діагностику метастазів НЕП ПЗ в печінку та визначити оптимальний вид та об'єм оперативного втручання.

3.7. Порівняльна оцінка ефективності діагностичних методів обстеження хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

Діагностика нейроендокринних пухлин підшлункової залози базувалася на даних анамнезу захворювання, лабораторних та інструментальних методах обстеження. Основною задачею передопераційної діагностики було встановлення достовірного діагнозу з ймовірною його верифікацією, топічна діагностика первинної пухлини та можливих інших осередків захворювання (множинне ураження ПЗ, метастази) з метою вибору оптимальної тактики хірургічного втручання.

Аналіз даних інструментального обстеження визначив їх місце в діагностичному алгоритмі пацієнтів з підозрою на гормональноактивні та нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози.

Використання найбільш поширених в нашому дослідженні інструментальних методів обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози представлено в таблиці 3.6.

Найбільш широко застосованим методом обстеження у всіх групах пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози була трансабдомінальна ультрасонографія, яку виконали у 100% пацієнтів.

Таблиця 3.6

Методи обстеження пацієнтів з НЕП ПЗ

Метод обстеження	Кількість хворих							
	Основна група				Група порівняння			
	ГНЕП		ННЕП		ГНЕП		ННЕП	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
УЗД	43	100	64	100	19	100	28	100
МСКТ	42	97,7	61	95,3	14	73,7	18	64,2
МРТ	9	20,9	16	25,0	2	10,5	2	7,1
ЕУС	13	30,2	8	12,5	–	–	–	–
Ангіографія	8	18,6	–	–	3	15,8	–	–
СРС	1	2,3	5	7,8	–	–	–	–
ПЕТ-КТ	–	–	4	6,3	–	–	–	–
ІОУС	13	30,2	24	37,5	3	–		–

За даними проведеного нами дослідження достовірність ультразвукографії в при гормональноактивних нейроендокринних пухлинах ПЗ склала 72,5%, діагностична чутливість (ДЧ) методу лише 56,4%, діагностична специфічність (ДС) – 88,6%. При ННЕП ПЗ результати оцінки ефективності даного методу дещо різнилися з такими при гормональноактивних НЕП ПЗ. Діагностична чутливість трансабдомінальної ультразвукографії склала 85,9%, діагностична специфічність 92,4%, в той же час достовірність методу 89,2%, що ми пов'язуємо зі значно більшими розмірами первинної пухлини в групі нефункціонуючих НЕП ПЗ в порівнянні з гормональноактивними, табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**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

Метод мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії на сучасному рівні є методом, що найбільш широко використовують для діагностики будь-якої пухлинної патології підшлункової залози, в тому числі нейроендокринних пухлин. За результатами проведеного аналізу діагностична чутливість МСКТ при гормональноактивних НЕП ПЗ склала 85,7%, діагностична специфічність методу 91,5%, достовірність методу склала 88,6%. При нефункціонуючих НЕП ПЗ дані показники також, як і при попередньому методі були дещо вищі: діагностична чутливість 97,5%, діагностична специфічність 86,7%, достовірність методу 92,1%.

Магнітно-резонансну томографію, в нашому дослідженні, ми виконали у значно меншій кількості пацієнтів, ніж попередні обстеження, для уточнення діагнозу, виявлення метастазів печінки та при неможливості за будь-яких причин виконання МСКТ. За результатами аналізу загальна діагностична чутливість МРТ при гормональноактивних пухлинах склала 87,3%, діагностична специфічність 94,2%, достовірність методу 90,8%, тоді, як в групі з нефункціонуючими НЕП ПЗ ДЧ – 84,5%, ДС - 93,0%, достовірність методу 88,7%.

Важливим методом діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози є ендоскопічна ультрасонографія. Діагностична чутливість методу при гормональноактивних НЕП ПЗ склала 76,9%, діагностична специфічність 92,3% та достовірність 84,6%. В той же час при нефункціонуючих пухлинах, дані показники були значно вищі та становили ДЧ – 94,3%, ДС – 98,2%, достовірність методу 96,2%.

Таким чином, незважаючи на відносно високі результати кожного з методів діагностики, крім ультрасонографії, жоден з них не дає 100% позитивного результату, що на нашу думку в більшості випадків обумовлено залежністю ефективності методу від розмірів пухлин. В той же час комбінація запропонованих методів обстеження доводить високу ефективність діагностики пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ.

На основі проведеного дослідження ми розробили окремі оптимальні діагностичні алгоритми обстеження пацієнтів з підозрою на гормональноактивну та нефункціонуючу нейроендокринну пухлину підшлункової залози, що дає змогу правильно та своєчасно встановити діагноз та визначити оптимальну тактику лікування (рис. 3.18, 3.19).

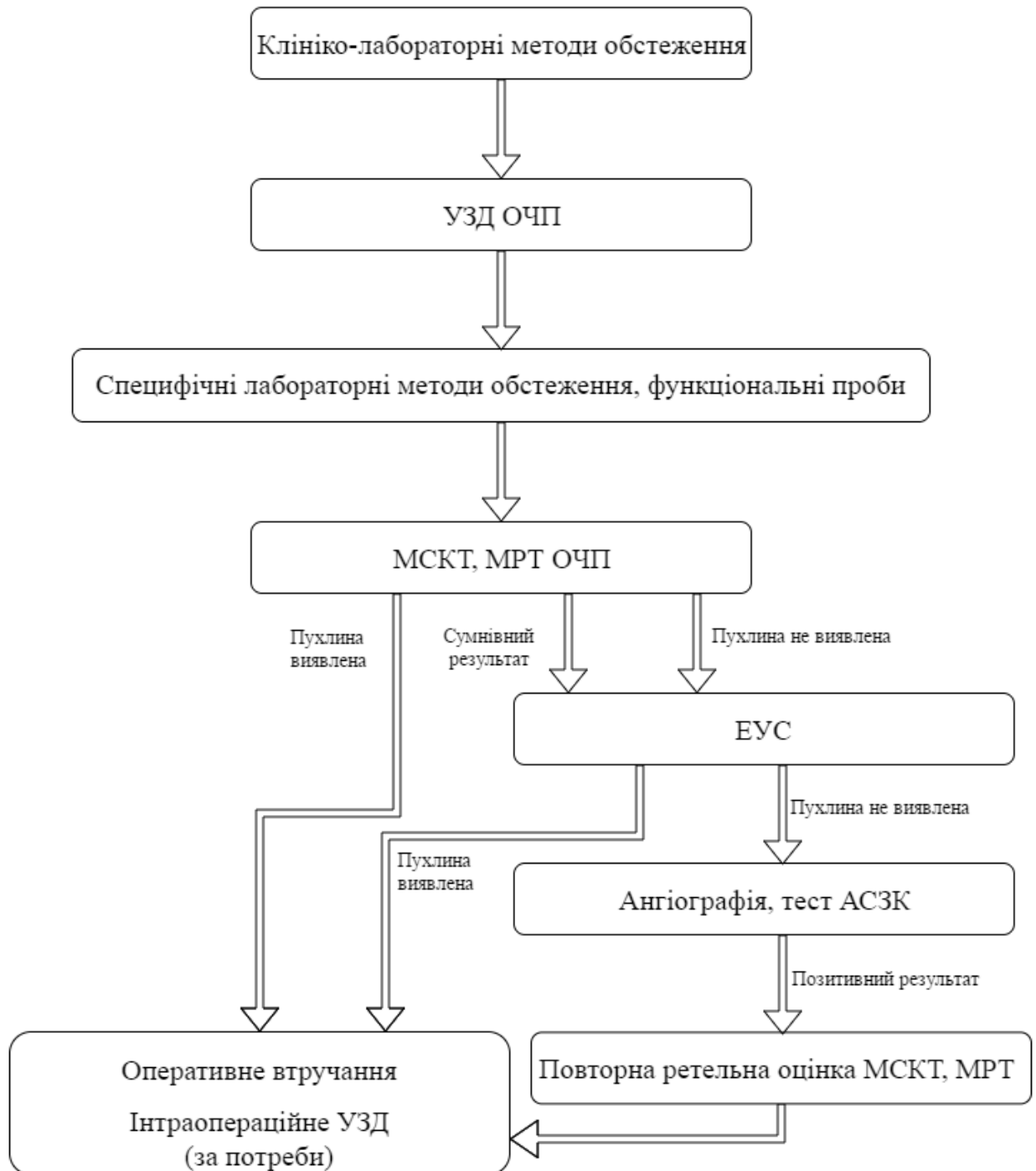


Рис. 3.18. Діагностичний алгоритм у хворих з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами ПЗ.

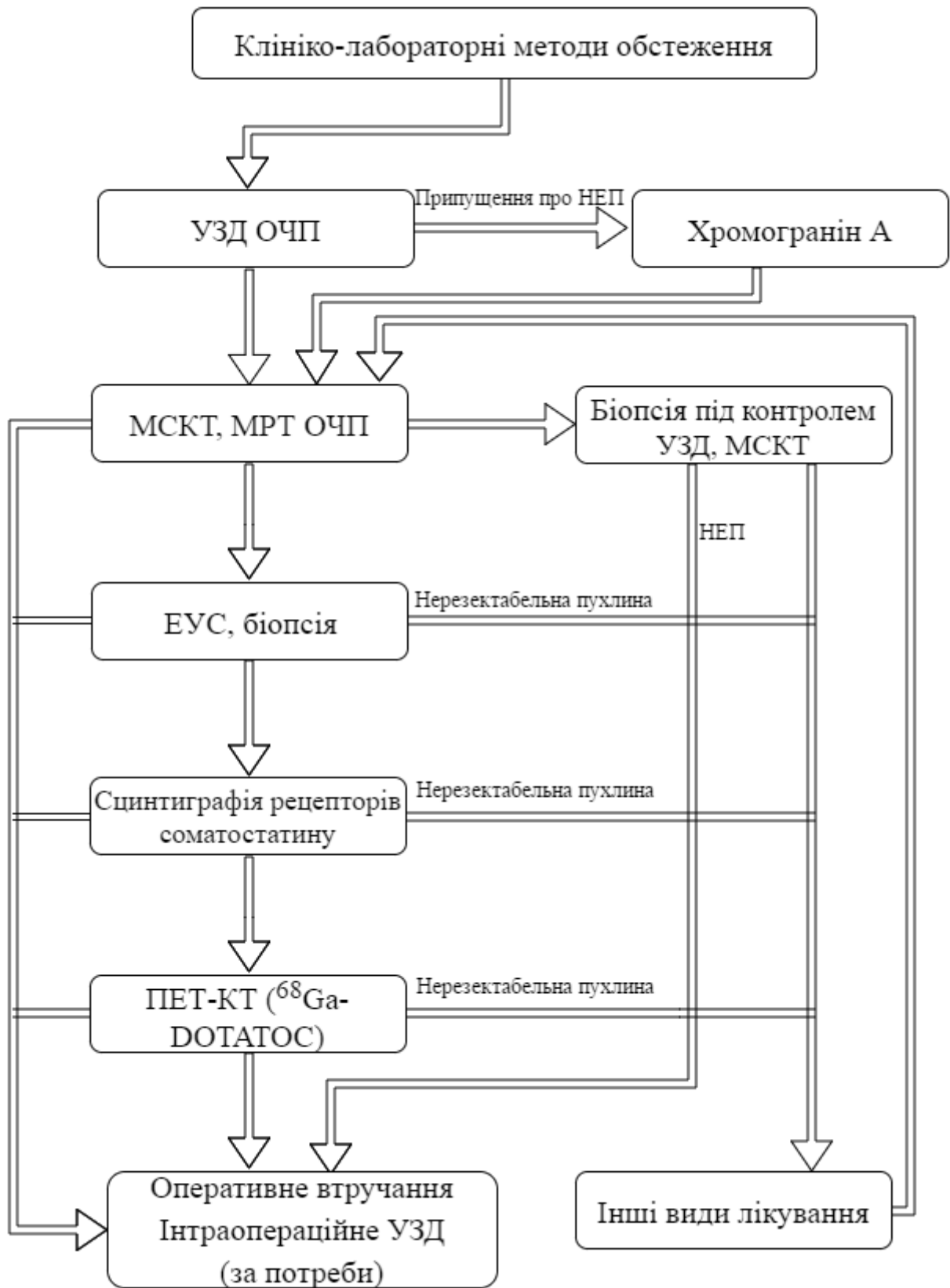


Рис. 3.19. Діагностичний алгоритм у хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами ПЗ.

РОЗДІЛ 4

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Основним методом лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, як і при всій онкологічній патології підшлункової залози, є хірургічний. Але вибір тактики лікування при даній патології залишається досить складною задачею. Якщо при протокових аденокарциномах підшлункової залози основою ефективності лікування є виконання великих оперативних втручань з резекцією органа та якомога ширшою лімфаденектомією, то при НЕП ПЗ підхід повинен бути досить зваженим. Об'єм оперативного втручання при НЕП ПЗ в більшості залежить від поширеності пухлинного процесу та можливих варіантів морфологічного діагнозу. Важливе місце в лікуванні даних пухлин займають органозберігаючі операції з використанням сучасних мініінвазивних технологій. Поширеність процесу, великі розміри пухлини, інвазія в кровеносні судини, що є протипоказаннями до хірургічного лікування протокових аденокарцином підшлункової залози, не завжди відноситься в тому ж ступені до нейроендокринних пухлин ПЗ. Визначення тактики хірургічного лікування НЕП ПЗ повинно базуватися на даних лабораторного, інструментального, патоморфологічного обстеження. Задачею інструментальних методів обстеження крім встановлення діагнозу наявності пухлини в підшлунковій залозі, також є оцінка відношення пухлини до загальної панкреатичної протоки, поширення її на сусідні органи, відношення до судин та можлива інвазія в них, наявність метастазів в регіонарні лімфовузли та інші органи. При використанні запропонованого діагностичного алгоритму у хворих з нейроендокринними пухлинами ПЗ, встановити правильний діагноз на доопераційному етапі з його верифікацією або ж підозрою на нейроендокринну природу пухлини вдається у більшості пацієнтів. Використання інтраопераційних методів діагностики та

термінового морфологічного дослідження матеріалу підтверджує діагноз встановлений доопераційно та дозволяє розширити виконання оперативних втручань з приводу пухлинної патології підшлункової залози.

4.1. Передопераційне лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

Передопераційна підготовка пацієнтів з гормональноактивними та нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози має свої особливості.

Після встановлення діагнозу гормональноактивної НЕП ПЗ основою передопераційної підготовки є симптоматичне лікування клінічних симптомів, для стабілізації загального стану пацієнта та можливості виконання планового оперативного втручання з мінімізацією післяопераційних ускладнень.

В більшості випадків, в нашому спостереженні пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, превалювали інсулінпродукуючі пухлини, тому на першому місці у таких пацієнтів був ретельний контроль та підтримка рівня глюкози в крові на достатньому рівні, з метою попередження гіпоглікемічної коми та розвитку неврологічної симптоматики.

В попередніх роботах нашої клініки, за допомогою глюкозотолерантного тесту було доведено різницю в збільшенні концентрації інсуліну в крові при пероральному прийомі глюкози та внутрішньовенному введенні, особливо у хворих з інсуліномами. Тому важливим моментом корекції рівня глюкози сироватки крові на доопераційному етапі є використання парентерального введення глюкози, що значно в меншому ступені збільшує рівень інсуліну в крові і відповідно не потребує частих повторних корекцій [101].

Важливим моментом у таких пацієнтів є також інтраопераційний моніторинг рівня глюкози з можливою її корекцією до моменту видалення

пухлини, що обумовлено викидом в кров великої кількості інсуліну при проведенні діагностичної пальпації підшлункової залози разом з пухлиною під час операції. А також в ранньому післяопераційному періоді, який може навпаки ускладнюватися високим рівнем глюкози в крові, що обумовлено періодом адаптації організму після видалення інсулінпродукуючої пухлини.

Клінічна картина у пацієнтів з гастринпродукуючою пухлиною обумовлена виділенням в кров неконтрольованої великої кількості гастрину, що в першу чергу проявляється наявністю виразок в ДПК та шлунку. На теперішній час, після встановлення правильного діагнозу, корекція даного стану не вимагає особливих труднощів. Регулярний прийом пацієнтами інгібіторів протонної помпи в дозі 40-80 мг на добу, дозволяє у більшості пацієнтів досягти рубцювання виразки та зменшення або повну відсутність неприємних відчуттів, що обумовлені гіпергастринемією. Однак, зважаючи на великий процент злоякісності гастринпродукуючих пухлин, дані пацієнти потребують якомога швидшого хірургічного лікування.

Передопераційна підготовка пацієнтів з ВІПомою потребує більш об'ємного комплексу заходів. На першому місці в даному випадку є корекція водно-електролітного балансу організму, що є значно порушеним внаслідок нестримної багатократної діареї до 20 разів на добу, та як наслідок порушення функції різних систем організму. При встановленні попереднього діагнозу, основним чинником зменшення клінічної симптоматики є препарати аналогів соматостатину. В нашому дослідженні у пацієнтки після корекції водно-сольового обміну та стабілізації загального стану, підшкірне введення 0,1 мг сандостатину на добу повністю нормалізувало стан хворої та зменшило кількість випорожнень до 1-2 разів на добу.

У пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами ПЗ клінічна картина відсутня або обумовлена пухлинним ростом, що у 16 пацієнтів призвело до явища обтураційної жовтяниці. Тактика лікування таких пацієнтів залежить від загального стану пацієнта, рівня та тривалості гіпербілірубінемії, наявності та ступеня запалення жовчних шляхів. У 12

(75,0%) з цих пацієнтів були виконані заходи направлені на зменшення явищ обтураційної жовтяниці та ліквідації холангіту. В більшості випадків ми віддавали перевагу мініінвазивним втручанням, ендоскопічне ендобіліарне стентування загальної жовчної протоки виконано у 8 (66,7%) пацієнтів з нейроендокринною пухлиною головки ПЗ, у 2 (16,6%) пацієнтів виконали черезшкірну черезпечінкову холангіостомію, у 1 (8,3%) пацієнта холецистостомію під ультразвуковим контролем та у 1 (8,3%) був сформований білідигестивний анастомоз. В даному випадку на доопераційному етапі пухлина була розцінена як нерезектабельна, внаслідок наявності метастазу печінки, пацієнту виконано паліативне оперативне втручання та біопсія метастазу печінки. За результатами патоморфологічного дослідження встановлений діагноз метастаз нейроендокринної пухлини підшлункової залози, G2. В подальшому після нормалізації рівня білірубіну в сироватці крові та стабілізації загального стану, пацієнт був повторно прооперований.

Інші пацієнти з гіпербілірубінемією, що включені в наше дослідження мали стабільний загальний стан, відносно невисокий рівень білірубіну без наявних ознак холангіту та не потребували хірургічних заходів для підготовки до оперативного втручання.

Ми вважаємо, при підготовці пацієнтів до основного оперативного втручання, слід віддавати перевагу мініінвазивним втручанням, що мають менше недоліків, менший ризик для пацієнта та дозволяють провести основний етап лікування в більш короткі терміни.

Крім вищезазначених специфічних заходів, підготовка пацієнтів до оперативного втручання включала також корекцію загального стану пацієнта, що обумовлений супутньою патологією.

Проведення адекватної передопераційної підготовки пацієнтів, в тому числі оперативних втручань першого етапу дозволило виконати основні оперативні втручання в повному об'ємі з мінімальним ризиком для пацієнта.

4.2. Хірургічне лікування хворих з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

Наявність гормональноактивної пухлини підшлункової залози є прямим показом до хірургічного лікування. В наше дослідження було включено 62 пацієнта з гормональноактивними НЕП ПЗ, 60 (96,8%) з них були прооперовані. У 5 (8,1%) пацієнтів було виконано по дві операції з приводу даної патології за період спостереження та 1 (1,6%) пацієнтка перенесла три оперативних втручання з приводу основного захворювання. Двоє пацієнтів були неоперовані, у цих хворих за даними клінічних та лабораторних досліджень, а також функціональних тестів був встановлений діагноз органічний гіперінсулінізм, однак за даними проведених доопераційних інструментальних методів дослідження локалізація пухлини була невизначена. У одного з цих пацієнтів, крім неінвазивних методів обстеження, було виконано ангіографічне обстеження судинного басейну підшлункової залози – без ознак наявності пухлини та виконаний тест артеріостимулюючого забору крові. За даними результатів цього тесту ми визначили значне збільшення рівня інсуліну (більше ніж в 9 разів) в сироватці крові пацієнта, після стимуляції басейну верхньої брижової артерії, що вказує на високу ймовірність місцезнаходження пухлини в головці ПЗ, що потребувало проведення лапаротомії та інтраопераційного дообстеження (ретельна пальпація підшлункової залози та інтраопераційна ультрасонографія), однак від запропонованого оперативного втручання пацієнт відмовився. В іншому випадку аналогічна ситуація, однак ангіографічне обстеження та артеріостимулюючий тест не проводили. В обох випадках клінічна картина інсулінпродукуючої пухлини була присутня, однак без гіпоглікемічних ком та неврологічної симптоматики, та пацієнти мали досить короткий (до 6 місяців) анамнез захворювання.

Серед пацієнтів з гормональноактивними пухлинами підшлункової залози переважали пацієнти з інсулінпродукуючими пухлинами, що є в

більшості випадків доброякісними або з низьким потенціалом злоякісності. Це обумовлювало вибір виду та методу оперативного втручання. У даній категорії пацієнтів, як в основній, так і в контрольній групі ми віддавали перевагу органозберігаючим оперативним втручанням.

До органозберігаючих операцій на підшлунковій залозі у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ ми відносимо енуклеацію пухлини в відкритому та лапароскопічному варіанті, локальну резекцію, центральну резекцію підшлункової залози та ізольовану резекцію головки підшлункової залози (операцію Бегера), до стандартних резекційних операцій відносили дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією та зі збереженням селезінки в відкритому та лапароскопічному варіанті, панкреатодуоденальну резекцію та тотальну панкреатектомію. Характер первинних оперативних втручань у пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози представлено в таблиці 4.1.

Основним оперативним втручанням в обох групах пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ була енуклеація пухлини, яку виконали у 14 (32,6%) пацієнтів основної групи та у 7 (36,8%) хворих групи порівняння, всі ці пацієнти були з інсуліномами підшлункової залози. Останнім часом, у таких пацієнтів, по можливості віддаємо перевагу лапароскопічним оперативним втручанням. Нами вперше в Україні виконана лапароскопічна енуклеації інсулінпродукуючої пухлини підшлункової залози, на теперішній час дані втручання ми виконали у 9 (20,9%) пацієнтів, всі вони відносяться до основної групи. Показами до виконання таких втручань є чітко встановлена локалізація пухлини на доопераційному етапі, технічно «зручне» розташування, в хвості або тілі підшлункової залози по передній або передньо-боковій поверхні та на відстані не менше ніж 3 мм від загальної панкреатичної протоки, що дозволяє уникнути пошкодження останньої при мобілізації пухлини.

Таблиця 4.1

**Характер оперативних втручань при гормональноактивних
НЕП ПЗ**

Характер оперативних втручань	Основна група		Група порівняння		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Енуклеація пухлини	14	32,6	7	36,8	21	33,9
Лапароскопічна енуклеація пухлини	9	20,9	–	–	9	14,5
Локальна резекція ПЗ	2	4,7	3	15,8	5	8,1
Операція Бегера	1	2,3	1	5,3	2	3,2
Резекція головки та хвоста ПЗ	1	2,3	1	5,3	2	3,2
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія	4	9,3	3	15,8	7	11,3
Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ, спленектомія	3	7,0	–	–	3	4,8
Дистальна резекція ПЗ	2	4,7	2	10,5	4	6,5
Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ	1	2,3	–	–	1	1,6
Дистальна резекція ПЗ, енуклеація	1	2,3	–	–	1	1,6
ПДР	1	2,3	1	5,3	2	3,2
Дистальна резекція ПЗ, резекція печінки	1	2,3	–	–	1	1,6
Резекція печінки	1	2,3	–	–	1	1,6
Експлоративна лапаротомія	–	–	1	5,3	1	1,6
Не оперовані	2	4,7	–	–	2	3,2
Разом	43	100,0	19	100,0	62	100,0

Нижче наводимо клінічний випадок.

Хвора Ж., (ІХ №1620/14), 1975 року народження, поступила в клініку 07.03.14 зі скаргами на періодичні приступи гіпоглікемії з запамороченням та втратою свідомості, що виникли 2 роки тому. Знаходилась на спостереженні у терапевта за місцем проживання. Два рази проходила обстеження та курс консервативного лікування в неврологічному стаціонарі за місцем проживання. Через два роки після консультації ендокринолога в Інституті ендокринології, був встановлений діагноз органічний гіперінсулінізм без чіткої візуалізації пухлини. Пацієнтка направлена в клініку нашого інституту, де підтверджений діагноз органічний гіперінсулінізм лабораторними методами та функціональними пробами. Проведена топічна діагностика інсулін продукуючої пухлини. За даними УЗД та МСКТ на передньо-верхній частині головки ПЗ, виявлено гіперехогенне утворення до 16 мм в діаметрі, що не має контакту з головною панкреатичною протокою та судинами.

Встановлений діагноз: Органічний гіперінсулінізм, пухлина головки підшлункової залози.

Виконана лапароскопія (12.03.14), пересічення шлунково-товстокишкової зв'язки, мобілізація верхньо-передньої частини головки ПЗ, під час якої виявлено утворення, що розташовано по верхній частині головки ПЗ, вишневого кольору 16-18 мм в діаметрі, з частковим екзофітним ростом. За допомогою ультразвукового скальпеля виконана енуклеація пухлини з паренхіми ПЗ. При огляді ложа пухлини після видалення, ознак кровотечі та пошкодження протокової системи ПЗ не виявлено. В ділянку головки ПЗ встановлений дренаж. Загальний час операції 78 хв., загальна крововтрата 80 мл.

Післяопераційний період проходив без особливостей, дренаж видалений на 3 добу після операції. На 5 добу (17.03.14) пацієнтка в задовільному стані виписана на амбулаторне лікування. Повторний огляд в клініці через 3, 6 та 12 міс. після операції. Пацієнтка практично здорова, скарг не відмічає, лабораторні показники в нормі, явищ порушення функції ПЗ не виявлено.

Дане клінічне спостереження доводить переваги використання лапароскопічного доступу при лікуванні пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, що значно зменшує період післяопераційної реабілітації пацієнтів та час знаходження в стаціонарі.

Локальні резекції підшлункової залози ми виконували у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ відносно невеликих розмірів, що мали екстра- та інтрапаренхіматозне розташування, без наявних ознак злякисності, при відсутності контакту з головною панкреатичною протокою та неможливістю виконання енуклеації пухлини. Локальні резекції були виконані нами у 2 (4,7%) пацієнтів основної групи та у 3 (15,8%) хворих групи порівняння. В більшості випадків такі оперативні втручання були виконані в ранньому періоді нашої роботи. Враховуючи високу кількість ранніх післяопераційних ускладнень після таких оперативних втручань, на теперішній час, при неможливості виконання енуклеації пухлини ми віддаємо перевагу класичним резекційним операціям на підшлунковій залозі.

Ізольована резекція головки підшлункової залози (операція Бегера) була виконана у 2 пацієнтів з гормональноактивними пухлинами підшлункової залози, у 1 (2,3%) пацієнта основної групи та у 1 (5,3%) групи порівняння. Дане оперативне втручання, як і атипіві локальні резекції підшлункової залози, ми достатньо рідко виконуємо у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, що обумовлено його травматичністю та високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень.

Слід зауважити, що органозберігаючі оперативні втручання у пацієнтів з гормональноактивними пухлинами ПЗ, в нашому дослідженні, були виконані лише у пацієнтів з інсулінпродукуючими пухлинами. У випадках гастринпродукуючих пухлин та ВІПоми виконували лише резекційні оперативні втручання на підшлунковій залозі зі стандартною лімфаденектомією, що обумовлено високою ймовірністю злякисного характеру даних пухлин.

Найбільш поширеними резекційними оперативними втручаннями у пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози є дистальні резекції ПЗ. В нашому дослідженні, дистальні резекції підшлункової залози зі спленектомією були виконані у 4 (9,3%) пацієнтів основної групи та у 3 (15,8%) пацієнтів групи порівняння.

Важливим моментом виконання дистальних резекцій ПЗ у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, на сучасному етапі, є використання мініінвазивних технологій. В основній групі у 3 (7,0%) пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ була виконана лапароскопічна дистальна резекція ПЗ зі спленектомією. У 2-х з цих пацієнтів пухлини були представлені інсуліномами розташованими в хвості ПЗ, що знаходились в товщі паренхіми ПЗ та мали тісний контакт з загальною панкреатичною протокою. У 1 пацієнта гормональноактивна НЕП ПЗ була представлена ВІПоною.

Дистальну резекцію ПЗ зі збереженням селезінки виконали у 3 (7,0%) пацієнтів основної групи, причому у одного з них в лапароскопічному варіанті, та у 2 (10,5%) пацієнтів групи порівняння. Дистальну резекцію ПЗ зі збереженням селезінки виконували у пацієнтів з інсуліномами ПЗ, що мали інтрапаренхіматозне розташування, були невеликих розмірів та за даними до та інтраопераційних методів обстеження не мали наявних ознак злоякісності. Також слід зазначити, що вимогою до збереження селезінки при виконанні лівосторонніх резекцій ПЗ ми вважаємо збереження основних селезінкових судин (селезінкової вени та артерії), що за даними деяких авторів не є обов'язковою вимогою, однак на нашу думку це значно зменшує ризик можливих післяопераційних ускладнень та покращує прогноз захворювання в ранньому післяопераційному періоді [232]. Цієї умови ми дотримувались у всіх пацієнтів основної групи.

Важливим моментом лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози є множинне ураження ПЗ. В нашому дослідженні у 4 пацієнтів було виявлено декілька вогнищ пухлинного

ураження підшлункової залози, у 3-х з них множинне ураження ПЗ було діагностовано на доопераційному етапі, що дозволило інтраопераційно підтвердити діагноз та виконати оптимально можливі оперативні втручання зі збереженням функції органа. У 1 (2,3%) пацієнта основної групи виконали дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією та енуклеацію пухлини з ділянки перешийку ПЗ. У 2-х пацієнтів на доопераційному етапі обстеження було виявлено об'ємне утворення в головці ПЗ, що за даними інструментальних методів обстеження було розцінено як пухлина, що мала розміри в одному випадку 14 мм, в іншому 26 мм та була розташована інтрапаренхіматозно, крім того в хвості ПЗ в обох випадках виявлено декілька аналогічних утворень від 3 до 6 мм в діаметрі (в одному випадку візуалізовано 3 вогнища, в іншому 5). В обох випадках був використаний запропонований нами спосіб хірургічного лікування нейроендокринної пухлини підшлункової залози (Патент на корисну модель № 79991, від 13.05.2013), що включає виконання резекції головки та хвоста підшлункової залози, зі збереженням її центральної частини (тіла) та формування панкреатикоєюноанастомозу з проксимальною частиною загальної панкреатичної протоки тіла підшлункової залози. Запропоноване нами оперативне втручання було виконано у 1 (2,3%) пацієнта основної групи та 1 (5,3%) хворого групи порівняння. Дане оперативне втручання в обох випадках було виконано у пацієнтів відносно молодого віку (до 35 років) та дозволило провести ефективне лікування органічного гіперінсулінізму у пацієнтів з множинним ураженням ПЗ, зберегти екзокринну та ендокринну функцію останньої за рахунок збереження неуразеної центральної частини ПЗ.

У 1 пацієнта з цієї підгрупи на доопераційному етапі була виявлена пухлина хвоста ПЗ розміром до 28 мм, що знаходилась по задньо-нижній поверхні ПЗ, даних за множинне ураження ПЗ та наявні метастази не виявлено. Пацієнту виконана лапароскопічна енуклеація пухлини. Післяопераційний період проходив без особливостей. Однак через 1 місяць після операції у пацієнта повторно з'явилися попередні скарги та

лабораторно був підтверджений діагноз органічного гіперінсулінізму. При повторному обстеженні в клініці за результатами інструментальних методів обстеження даних за додаткові утворення підшлункової залози не виявлено. Пацієнту виконана ангиографія з проведенням тесту артеріостимулюючого забору крові, за результатами якого визначено достовірне підвищення рівня інсуліну в крові пацієнта (в 4,7 раза) при стимуляції судинного басейну селезінкової артерії. Пацієнту виконана повторна операція, лапаротомія, під час якої проведена ретельна пальпація ПЗ (неефективна) та інтраопераційна ультрасонографія всіх відділів ПЗ, що дало змогу визначити об'ємне утворення в товщі паренхіми хвоста залози до 8 мм в діаметрі, що дещо відрізнялося по щільності від нормальної тканини ПЗ. Пацієнту виконана дистальна резекція ПЗ зі спленектомією та лімфодисекцією. В ранньому післяопераційному періоді у хворого відмічено значне підвищення рівня глюкози сироватки крові (до 18 ммоль/л), що вказує на ефективність виконаного оперативного втручання. При ретроспективному аналізі результатів лабораторних показників даного пацієнта після першого оперативного втручання, звертає на себе увагу, рівень глюкози сироватки крові, що поступово підвищувався в першу добу після операції, однак його показники не перевищували 5,6 ммоль/л. Даний результат є показником норми, однак проведений нами аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з інсулінпродукуючими пухлинами підшлункової залози, вказує на підвищення рівня глюкози в сироватці крові пацієнтів в першу добу після оперативного лікування на (56-300% від норми), що є показником ефективності проведеного оперативного лікування.

Множинне ураження ПЗ нейроендокринними пухлинами може бути ознакою синдрому множинної ендокринної неоплазії. Так у 1 з 4 даних пацієнтів діагноз множинної ендокринної неоплазії першого типу був підтверджений, у 1 пацієнта дане захворювання не підтверджено за результатами обстеження в ендокринологічній установі, двоє інших пацієнтів не були обстежені на предмет МЕН.

Панкреатодуоденальна резекція у пацієнтів з ГНЕП ПЗ була виконана в нашому дослідженні у 1 (2,3%) пацієнта основної групи та 1 (5,3%) хворого групи порівняння. На теперішній час, сучасне уявлення хірургічної анатомії ПЗ разом з високими технічними можливостями нашої клініки дозволило за останні декілька років уникнути виконання даних оперативних втручань у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ.

У 1 (2,3%) пацієнта з інсуліномою ПЗ на момент первинного звернення до клініки інституту з вираженою клінічною картиною органічного гіперінсулінізму при обстеженні було виявлено пухлину хвоста ПЗ до 42 мм в діаметрі та аналогічні утворення від 6 до 20 мм, в кількості 4 штук, розташованих в 2 та 3 сегменті печінки. Пацієнту виконана дистальна резекція ПЗ зі спленектомією та резекція 2,3 сегментів печінки.

Також 6 пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ включених в наше дослідження перенесли 2 та більше оперативних втручань з приводу основного захворювання. Основними причинами повторних оперативних втручань у даних пацієнтів були неадекватно виконані первинні операції та пролонгація пухлинного процесу.

Характер причин та види повторних операцій у даних пацієнтів будуть представлені по кожному пацієнту окремо.

У 4-х пацієнтів з інсулінпродукуючими пухлинами причиною повторних оперативних втручань був невірно встановлений діагноз та як наслідок, неадекватно виконана операція. У 1 пацієнтки з інсуліномою ПЗ була виконана дистальна резекція ПЗ зі спленектомією, без достовірної візуалізації пухлини доопераційними та інтраопераційними методами обстеження. В післяопераційному періоді клінічна картина збереглася, з поступовим наростанням клінічних симптомів на протязі декількох років. Інструментальні методи обстеження при цьому були неефективні. Пацієнтка була повторно оперована, виконана субтотальна лівостороння ререзекція ПЗ, однак дана операція також мала незадовільні наслідки, незважаючи на збереження невеликої частини головки ПЗ до 2 см, клінічна картина

основного захворювання зберігалася. В подальшому незважаючи на відсутність будь-яких ознак наявності пухлини за даними неінвазивних інструментальних методів обстеження та ангіографії, пацієнтці було виконано тест артеріостимулюючого забору крові, за результатами якого виявлено значне (в 6,8 раз) підвищення рівня інсуліну в крові пацієнтки після стимуляції в басейні верхньобрижової артерії. Пацієнтці виконана тотальна панкреатектомія. Після даної операції ми спостерігали значне підвищення рівня глюкози сироватки крові та в подальшому відсутність клінічної картини органічного гіперінсулінізму. При патоморфологічному дослідженні в культурі головки ПЗ виявлена нейроендокринна пухлина 8 мм в діаметрі. Даний випадок доводить важливість точної топічної діагностики гормональноактивних нейроендокринних пухлин ПЗ та вказує на неефективність виконання так званих «сліпих резекцій» ПЗ (blind resection).

В 1 (5,3%) випадку у пацієнтки групи порівняння при встановленому діагнозі органічного гіперінсулінізму, доопераційними та інтраопераційними методами обстеження пухлина була не виявлена, операцію з приводу органічного гіперінсулінізму обмежили експлоративною лапаротомією. В подальшому через 4 роки пацієнтка була повторна обстежена, за розробленим діагностичним алгоритмом, за даними інструментальних методів обстеження наявних ознак пухлини не виявлено, хворій виконано ангіографічне дослідження та виконаний тест артеріостимулюючого забору крові. За даними якого визначено підвищення рівня інсуліну в крові пацієнта (в 3,5 рази) при стимуляції селезінкової артерії. Пацієнтка дала згоду на повторне оперативне втручання, при виконанні ретельної інтраопераційної пальпації ПЗ, по задньо-нижній поверхні тіла ПЗ визначено об'ємне утворення, більш щільної консистенції по відношенню до паренхіми підшлункової залози. При проведенні інтраопераційної ультрасонграфії крім даного утворення іншої патології в паренхімі ПЗ не виявлено. Пацієнтці виконана успішна енуклеація даної пухлини, що було підтверджено

терміновим морфологічним дослідженням та даними лабораторних тестів під час операції та в післяопераційному періоді.

В іншому випадку пацієнтка поступила в клініку інституту з приводу об'ємного утворення лівої долі печінки до 60 мм в діаметрі, без вираженої специфічної симптоматики, за даними проведеного передопераційного обстеження іншої патології не виявлено. Хворій виконана резекція 2,3 сегмента печінки, однак в післяопераційному періоді у хворої на фоні гіпоглікемії виникли приступи гіпоглікемічної коми, виконано прицільне обстеження підшлункової залози на предмет виявлення інсулінпродукуючої пухлини ПЗ. На знімках МРТ з внутрішньовенним контрастуванням виявлено об'ємне утворення хвоста підшлункової залози до 14 мм в діаметрі, що на попередньому дослідженні помилково було розцінено, як додаткова частка ПЗ. Хворій виконано повторне оперативне втручання в об'ємі дистальна резекція ПЗ зі спленектомією. Відповідно після проведення повторного оперативного втручання та патоморфологічного дослідження обох препаратів, був встановлений діагноз нейроендокринна пухлина підшлункової залози з синхронним метастазом в печінку.

У 2 (3,2%) пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ повторні оперативні втручання були виконані в зв'язку з пролонгацією основного захворювання та наявності метастазів в печінку, що були виявлені при контрольному обстеженні в клініці після попередньо перенесених оперативних втручань на ПЗ. Один з цих пацієнтів через 6 місяців після енуклеації інсуліноми ПЗ, що мала злоякісний характер підтверджений при гістологічному дослідженні, відмітив повторну появу клінічних симптомів, при обстеженні за даними ультрасонографії та МСКТ у пацієнта виявлено метастатичне ураження печінки (2,3 та 6 сегменти). Пацієнту виконано резекція 2,3 сегменту печінки та видалення метастазу в 6 сегменті. В ранньому післяопераційному періоді у даного хворого відмічено компенсаторна гіперглікемія з подальшою (2-3 доба) нормалізацією рівня глюкози сироватки крові.

В іншому випадку ми спостерігали пацієнтку з гастринпродукуючою пухлиною, що перенесла дистальну резекцію підшлункової залози зі спленектомією, при гістологічному та імуногістохімічному дослідженні був підтверджений злоякісний характер пухлини. Через 9 місяців після перенесеної операції у пацієнтки з'явилися попередні скарги, при контрольному обстеженні у хворої виявлена виразка цибулини ДПК та метастатичне ураження печінки (6,8 сегменти), метастаз в регіонарні лімфовузли в зоні резекції ПЗ, пацієнтці виконано видалення метастазів печінки та розширена лімфодисекція. В післяопераційному періоді у пацієнтки відзначено нормалізація рівня гастрину та хромограніну А в сироватці крові. В подальшому всі пацієнти з метастатичним ураженням печінки були направлені до онкологів для проходження хіміотерапевтичного лікування.

Характер повторних оперативних втручань при гормональноактивних нейроендокринних пухлинах ПЗ представлений в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Характер та причина повторних оперативних втручань у пацієнтів з
гормональноактивними НЕП ПЗ**

Пацієнт	Назва операції	Причина повторної операції
1	Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, лімфодисекція	Невірно встановлений діагноз
2	Енуклеація пухлини	
3	Дистальна резекція ПЗ, спленектомія	
4	1. Субтотальна лівостороння ререзекція ПЗ 2. Тотальна панкреатектомія	
5	Резекція 2,3 Sg печінки, видалення Mts 6 Sg	Пролонгація процесу
6	Атипова резекція 6,8 Sg печінки, лімфодисекція	

4.3. Хірургічне лікування хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

Група хворих з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози в нашому дослідженні була більш чисельною та склала 92 (59,7%) пацієнта. З них 64 пацієнта відносяться до основної групи, що була пролікована в період з 2008 по 2014 роки та 28 пацієнтів до групи порівняння. Всі хворі, як основної, так і групи порівняння, що включені в дослідження були прооперовані. З них троє пацієнтів за період дослідження були прооперовані 2 рази з приводу основного захворювання та один пацієнт за період дослідження був прооперований 3 рази з приводу пролонгації патологічного процесу. Таким чином за період дослідження у 92 пацієнтів з ННЕП ПЗ ми виконали 97 оперативних втручань з приводу основного захворювання.

Зважаючи, що частина нефункціонуючих НЕП ПЗ була доброякісна та з невисоким ступенем злоякісності, в даній категорії хворих при верифікованому доопераційному діагнозі або при явних ознаках до- та інтраопераційних методів обстеження, що вказують на доброякісний характер пухлини, ми виконували органозберігаючі операції, до яких відносимо енуклеацію пухлини, локальну резекцію ПЗ та центральну резекцію ПЗ. Перераховані вище оперативні втручання дозволяють зберегти основну частину органу та уникнути порушення функції. Характер оперативних втручань у пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози представлено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Характер оперативних втручань при нефункціонуючих НЕП ПЗ

Характер оперативних втручань	Основна група		Група порівняння		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Енуклеація пухлини	1	1,4	3	10,7	4	4,1
Локальна резекція ПЗ	4	5,8	2	7,1	6	6,2
Центральна резекція ПЗ	5	7,2	1	3,6	6	6,2
Лапароскопічна центральна резекція ПЗ	1	1,4	—	—	1	1,0
ПДР	10	14,5	4	14,3	14	14,4
ПДР пілорусзберігаюча	3	4,3	—	—	3	3,1
ПДР, пластика судин	4	5,8	1	3,6	5	5,2
ПДР, резекція печінки	2	2,9	—	—	2	2,1
ПДР, резекція печінки, пластика судин	1	1,4	—	—	1	1,0
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія	14	20,3	9	32,1	23	23,7
Дистальна резекція ПЗ	3	4,3	0	0,0	3	3,1
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, енуклеація пухлини	1	1,4	—	—	1	1,0
Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ, спленектомія	6	8,7	—	—	6	6,2
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, пластика судин	1	1,4	—	—	1	1,0
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, гастректомія	1	1,4	—	—	1	1,0
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, резекція печінки	2	2,9	—	—	2	2,1
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, резекція печінки, правостороння епінефректомія	1	1,4	—	—	1	1,0
Резекція печінки	6	8,7	2	7,1	8	8,2
Паліативні операції	1	1,4	4	14,3	5	5,2
Лапаротомія/лапароскопія, біопсія	2	2,9	2	7,1	4	4,1
Разом	69	100,0	28	100,0	97	100

Енуклеацію пухлини у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, в нашому дослідженні, виконали у 1 (1,4%) хворого основної групи та у 3 (10,7%) хворих групи порівняння. Показами до виконання енуклеації нефункціонуючої НЕП підшлункової залози, ми вважаємо, в першу чергу верифікований діагноз з доведеним фактом доброякісної природи даних пухлин або ознаки, що доводять даний факт за клінічними, лабораторними та інструментальними дослідженнями. До таких ми відносимо довготривалий анамнез захворювання без ознак росту пухлини або з досить повільним її збільшенням, відсутність інвазії пухлини в будь-які структури та парапанкреатичні тканини, чітко обмежена капсула пухлини. Також умовами виконання даних оперативних втручань є невеликі розміри пухлини, локалізація пухлини по периферії органу, відсутність ризику пошкодження загальної панкреатичної протоки при видаленні пухлини. Однак, на теперішній час, в нашому дослідженні дані оперативні втручання практично не виконуються, що обумовлено результатами сучасних наукових досліджень присвячених даному питанню. За результатами цих досліджень, що підтверджено і нашою роботою, верифікація діагнозу з визначенням рівня та ступеня злоякісності за допомогою різних способів біопсії пухлини на доопераційному етапі є не завжди достовірною, внаслідок неефективності імуногістохімічного дослідження з пункційного матеріалу, що є обов'язковим етапом дослідження нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Довготривалий анамнез захворювання та відсутність видимих ознак інвазії пухлини та метастатичного ураження також не є достовірними ознаками доброякісного характеру пухлини.

Локальні резекції підшлункової залози, що нами також віднесені до органозберігаючих операцій, були виконані у 4 (5,8%) пацієнтів основної групи та у 2 (7,1%) групи порівняння. Виконання даних оперативних втручань є досить дискусійним питанням. Показами до виконання даних операцій є вищенаведені ознаки доброякісного характеру пухлини та технічні можливості виконання таких оперативних втручань.

Центральна резекція ПЗ, у пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, була виконана у 5 (7,2%) хворих основної групи та у 1 (3,6%) пацієнта групи порівняння. Крім цього у 1 (1,4%) пацієнта основної групи центральна резекція була виконана в лапароскопічну варіанті. У всіх випадках, як при відкритих, так і лапароскопічних оперативних втручаннях, при виконанні центральної резекції підшлункової залози був сформований панкреатоєюноанастомоз з дистальною куксою ПЗ. Виконання центральної резекції ПЗ є більш складним, ніж виконання лівосторонніх резекцій ПЗ, але при розташуванні пухлини в центральній частині ПЗ (тілі ПЗ), при обмеженні поширення процесу та відсутності ознак злоякісності, що були перераховані вище, дане оперативне втручання є операцією вибору у пацієнтів з ННЕП ПЗ, що дозволяє зберегти основні функції органу. Для прикладу наводимо показовий клінічний випадок.

Хворий Л, (ІХ №1210/12), 1968 року народження, поступив в клініку інституту зі скаргами на болі в епігастральній області живота, що виникали при переїданні, втрату маси тіла (6 міс. – 7 кг). Знаходився на обстеженні та лікування за місцем проживання, за даними проведеного МСКТ виявлено кістозне утворення, розміром до 4 см, розташоване в ділянці перешийка ПЗ. При обстеженні в клініці інституту, встановлений діагноз кістозна пухлина ПЗ, рекомендоване оперативне лікування.

Виконана лапаротомія, під час інтраопераційної ревізії ПЗ, в ділянці перешийка виявлено кістозне утворення з щільною капсулою, що поширюється через всю товщу ПЗ. Виконана мобілізація ПЗ, ознак контакту пухлини з селезінковими та брижовими судинами не виявлено, інвазія в навколишні тканини відсутня, регіонарні лімфатичні вузли – інтактні. Виконано центральну резекцію ПЗ, зі збереженням селезінкових судин та формуванням панкреатоєюноанастомозу з протоком дистальної частини культі ПЗ (діаметр протоки 5 мм). Проксимальна частина ПЗ, ушита

однорядним вузловим швом. В ділянку панкреатоєюноанастомозу встановлені два дренажі.

Післяопераційний період без особливостей. Дренажі видалені на 4 та 6 добу. На 9 добу після операції пацієнт виписаний на амбулаторне лікування.

Остаточний діагноз: Нейроендокринна пухлина підшлункової залози T2N0M0, G2 (Кі 67 – 8%). Специфічної терапії в післяопераційному періоді пацієнт не проходив. Контрольні огляди через 3, 6, 12 та 24 міс., скарги відсутні, ознак рецидиву захворювання не виявлено, даних за функціональні порушення підшлункової залози не виявлено.

Перевагами виконання органозберігаючих оперативних втручань у пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози є максимальне збереження функції органу. Однак виконання даних оперативних втручань є достатньо обмежене. Незважаючи на відносно невисокий ступінь злоякисності нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози та достатньо хороший прогноз даного захворювання, у більшості пацієнтів в нашому дослідженні ми віддавали переваги резекційним оперативним втручанням в класичних варіантах з різними видами лімфодисекцій.

Резекційні операції в даній групі пацієнтів були представлені панкреатодуоденальною резекцією в різних варіантах виконання та дистальною резекцією підшлункової залози в відкритому та лапароскопічному варіанті.

Панкреатодуоденальна резекція в різних її варіантах у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ була виконана у 20 (29,0%) пацієнтів основної групи та 5 (17,8%) – групи порівняння. У 10 (14,5%) з цих пацієнтів основної групи та 4 (14,3%) – групи порівняння ПДР була виконана в класичному варіанті (операція Whipple). У 3 (4,3%) пацієнтів основної групи виконали пілорусзберігаючу ПДР. На теперішній час інвазія пухлини головки підшлункової залози в магістральні судини (верхньобрижову або ворітну вену, верхньобрижову артерію) не є абсолютними протипоказаннями до

виконання радикальних оперативних втручань. В нашому дослідженні у 4 (5,8%) пацієнтів основної групи та 1 (3,6%) пацієнта групи порівняння панкреатодуоденальну резекцію виконали з резекцією та пластикою судин. У 4 з них ми відмічали інвазію пухлини в венозні судини басейну ворітної вени та у 1 хворого в загальну печінкову артерію. У 1-го з цих пацієнтів була виконана крайова резекція верхньобрижової та ворітної вени з ушиванням дефекту. У 3 з них виконано циркулярну резекцію частини верхньої брижової та ворітної вени з подальшою пластикою дефекту в одному випадку аутовеною та в 2-х інших випадках був виконаний вено-венозний анастомоз по типу «кінець в кінець». У 1 пацієнта ми спостерігали інвазію пухлини головки підшлункової залози в загальну печінкову артерію на протязі 5 мм, в даному випадку у пацієнта була виконана панкреатодуоденальна резекція з резекцією ураженої частини судини та був сформований артеріальний анастомоз по типу «кінець в кінець». Виконання судинних резекцій у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози дозволило значно розширити покази до виконання радикальних оперативних втручань та довести їх безпечність та ефективність.

Сучасні наукові дослідження присвячені проблемі лікування нейроендокринних пухлин доводять правомірність виконання оперативних втручань у пацієнтів з поширеними формами нейроендокринних пухлин підшлункової залози. В нашому дослідженні у 3 (4,3%) пацієнтів основної групи з пухлиною головки підшлункової залози та метастазами в печінку була виконана панкреатодуоденальна резекція з резекцією печінки. Більш широко дані оперативні втручання будуть висвітлені у відповідному підрозділі.

При локалізації пухлини в тілі та хвості підшлункової залози, ми виконували дистальну резекцію ПЗ в різних її варіантах. Дані оперативні втручання є найбільш чисельною групою операцій, що були виконані в нашому дослідженні у пацієнтів з ННЕП ПЗ, загальна кількість цих операцій в основній групі склала 29 (42,0%) випадків та в групі порівняння 9 (32,1%).

Дистальну резекцію підшлункової залози зі спленектомією виконали у 14 (20,3%) пацієнтів основної групи та у 9 (32,1%) хворих групи порівняння. Технічне виконання дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією було стандартне, перевагу, особливо в основній групі пацієнтів, віддавали селективній мобілізації селезінкової артерії та вени в ділянці їх відходження та лігуванні або прошиванні з подальшим виконанням мобілізації органокomплексу та його видаленні. Мобілізацію органокomплексу виконували справа наліво або навпаки в залежності від інтраопераційних умов. Зону виконання резекції встановлювали в залежності від локалізації та поширення пухлинного процесу.

Дистальну резекцію ПЗ зі збереженням селезінки у пацієнтів з ННЕП ПЗ виконали у 3 (4,3%) пацієнтів основної групи, тоді, як в групі порівняння даних операцій не виконували. Умовами для виконання даного оперативного втручання ми вважаємо відсутність ознак злоякісного характеру пухлини та технічні можливості виконання даної операції.

На сучасному етапі розвитку хірургії, заслуговує уваги використання лапароскопічних методик при виборі методу оперативного втручання на підшлунковій залозі. Лапароскопічну дистальну резекцію підшлункової залози зі спленектомією ми виконали у 6 (8,7%) хворих основної групи. Умовами виконання лапароскопічних дистальних резекцій підшлункової залози була чітко визначена локалізація пухлини в тілі або хвості ПЗ, відсутність ознак інвазії пухлини в судини, навколишні органи та тканини, в той же час відношення пухлини до головної панкреатичної протоки при виконанні лапароскопічної резекції підшлункової залози є не принциповим.

Важливим моментом ефективності хірургічного лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози є точна доопераційна діагностика захворювання. За нашими даними у 3 пацієнтів основної групи з ННЕП ПЗ було виявлено множинне ураження підшлункової залози. У 1 (1,4%) хворого основної групи за результатами доопераційного обстеження було виявлено дві пухлини в хвості ПЗ розмірами 25 мм та 45 мм та

аналогічну пухлину по нижній частині ПЗ на межі головки та перешийка ПЗ розмірами до 12 мм. В даному випадку ми виконали дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією та енуклеацію пухлини, що знаходилась в проксимальній частині ПЗ. У інших двох пацієнтів виконали дистальну субтотальну резекцію підшлункової залози зі спленектомією.

У 18 (19,6%) пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози на доопераційному етапі обстеження було виявлено метастатичне ураження печінки. Однак після верифікації діагнозу дані пацієнти були прооперовані. Результати хірургічного лікування хворих з поширеними формами нейроендокринних пухлин підшлункової залози представлено у відповідному підрозділі.

У 9 хворих (3 – основна група, 6 – група порівняння) при інтраопераційній ревізії випадки були визнані неоперабельними, що було обумовлено нерезектабельністю пухлини, у 4 пацієнтів наявністю множинних метастазів в печінку, у 3 пацієнтів в лімфатичні вузли та канцероматозом в 2 випадках. В даних випадках паліативні оперативні втручання були виконані у 1 (1,4%) пацієнта основної групи та у 4 (14,3%) хворих групи порівняння. У 3 пацієнтів з біліарною гіпертензією та явищами обтураційної жовтяниці були сформовані білідигестивні анастомози (гепатікоєюноанастомоз – 1 пацієнт, холедоходуоденоанастомоз – 1, холецистоентероанастомоз – 1), у 2 хворих з явищами часткової або повної дуоденальної непрохідності, що виникла внаслідок інвазії пухлини в нижньогоризонтальну частину ДПК, був сформований гастроентероанастомоз. У 4 пацієнтів виконані експлоративні оперативні втручання з виконанням біопсії (2 (2,9%) пацієнта основної групи та 2 (7,1%) – групи порівняння).

4.4. Хірургічне лікування метастатичних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Лікування поширених форм пухлинних захворювань підшлункової залози є досить важким процесом, що в більшості випадків є малоперспективним. Однак, як зазначалося вище, нейроендокринні пухлини підшлункової залози мають більш доброякісний прогноз ніж протокові аденокарциноми, що дозволяє не всі поширені форми нейроендокринних пухлин оцінювати, як нерезектабельні.

В нашій роботі ми спостерігали 4 (6,4%) пацієнтів з метастатичним ураженням печінки при гормональноактивних пухлинах підшлункової залози, тактика лікування цих пацієнтів представлена у відповідному розділі, та 18 (19,6%) пацієнтів з метастатичним ураженням печінки при нефункціонуючих нейроендокринних пухлинах підшлункової залози. До даної підгрупи ввійшли 6 (6,5%) хворих з синхронним метастатичним ураженням печінки та 12 (13,0%) пацієнтів з метакронним метастатичним ураженням печінки. В наше дослідження були включені лише пацієнти з поширеними формами нейроендокринних пухлин підшлункової залози, які підлягали будь-яким методам хірургічного лікування.

В підгрупі пацієнтів з синхронним метастатичним ураженням печінки в нашому дослідженні були виконанні резекційні оперативні втручання на підшлунковій залозі з видаленням метастазів. У 3 (3,3%) пацієнтів основної групи була виконана панкреатодуоденальна резекція у поєднанні з резекцією печінки. У 1 з них виконана панкреатодуоденальна резекція з лівосторонньою гемігепатектомією, у другого пацієнта виконали ПДР з резекцією 2,3 сегментів печінки та у третього – панкреатодуоденальну резекцію з видаленням метастазів в правій долі печінки (6 сегмент) та атиповою резекцією 2 сегменту печінки. У 3 (3,3%) пацієнтів з метастазами печінки в нашому дослідженні були виконані лівосторонні резекції підшлункової залози. Один з цих пацієнтів, мав резектабельну пухлину

хвоста підшлункової залози та множинне білобарне метастатичне ураження печінки. Даний пацієнт попередньо пройшов декілька курсів хіміотерапії з позитивним ефектом (зменшення розміру пухлини та метастазів) та був направлений в клініку інституту для виконання оперативного втручання з метою видалення первинного вогнища. В цьому випадку оперативне втручання було обмежено лише виконанням дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією, без хірургічного втручання на печінці. Після оперативного втручання пацієнт повернувся в онкологічну установу для подальшого проходження хіміотерапії. У інших 2 пацієнтів лівосторонні резекції підшлункової залози були комбінованими з втручаннями на печінці. У 1 з них виконана дистальна резекція підшлункової залози зі спленектомією у поєднанні з резекцією 2,3 сегментів печінки та радіочастотною абляцією метастазу в 8 сегменті, у 1 пацієнта дистальна резекція ПЗ зі спленектомією та атиповою резекцією 8 сегменту печінки рис. 4.1. Нижче представлено клінічний випадок успішного хірургічного лікування таких пацієнтів.

Пацієнтка Б. (ІХ №4107/13), 1947 року народження, поступила в клініку інституту зі скаргами на постійний біль в епігастральній ділянці живота та лівому підребер'ї, втрату ваги (8 міс. – 9 кг). Хворіє на протязі 1 року, коли з'явилися вищезазначені скарги. Обстежена за місцем проживання, виявлена пухлина хвоста ПЗ. Направлена до онкологічної установи, де дообстежена встановлений діагноз пухлина хвоста ПЗ з метастазом в печінку (8 сегмент). 2 рази виконана спроба пункційної біопсії пухлини під контролем комп'ютерної томографії. Спроби невдалі, достатньо матеріалу не отримано. Пацієнтці рекомендовано хіміотерапевтичне лікування, від якого вона відмовилась. Після звернення в клініку інституту пацієнтка дообстежена, звертає на себе увагу довготривалий анамнез хвороби без явної прогресії, пухлина має чіткі рівні контури, розміри 7*5 см, в 8 сегменті метастаз 3*2 см, розташований близько правої печінкової вени. При оцінці онкомаркерів звернув на себе увагу рівень Хромограніну А

збільшений більше ніж в 5 раз. Встановлений попередній діагноз нейроендокринна пухлина хвоста ПЗ, метастаз в 8 сегмент печінки.

Пацієнтці виконана лапаротомія, дистальна резекція ПЗ зі спленектомією. Проведене інтраопераційне УЗД печінки виявило в 8 сегменті підкапсульне утворення 8 мм та в тому ж сегменті над гілкою правої печінкової вени утворення 2,5*3 см. Виконано атипovu резекцію 8 сегменту печінки з метастазами. При оцінці макропрепарату в тканині печінці виявлено підкапсульний метастаз 8 мм та на глибині 3 см в паренхімі печінки два метастази округлої форми розміром 2,5 та 1,8 см.

Патоморфологічне заключення: нейроендокринна пухлина ПЗ G2 (Кі 67-18%), метастаз нейроендокринної пухлини в печінку.

Від запропонованого специфічного лікування в післяопераційному періоді пацієнтка відмовилась. При контрольному огляді через 3 та 6 міс., скарги відсутні, стан задовільний, даних за пролонгацію захворювання не виявлено. В подальшому при контрольному огляді через 9 міс. після операції, виявлено утворення в 2 сегменті печінки 7 мм в діаметрі, з великою ймовірністю метастаз. Від запропонованого лікування пацієнтка відмовилась, пацієнтка знаходиться під спостереженням. Через 31 місяць після оперативного лікування, у пацієнтки наявні метастази в обох долях печінки. Однак незважаючи на відмову від будь-якої ад'ювантної терапії пацієнтка мала безрецидивну виживаність 9 міс. та 31 місяць знаходиться під спостереженням, що доводить достатньо сприятливий прогноз нейроендокринних пухлин ПЗ та ефективність виконання радикальних оперативних втручань при наявності віддалених метастазів.

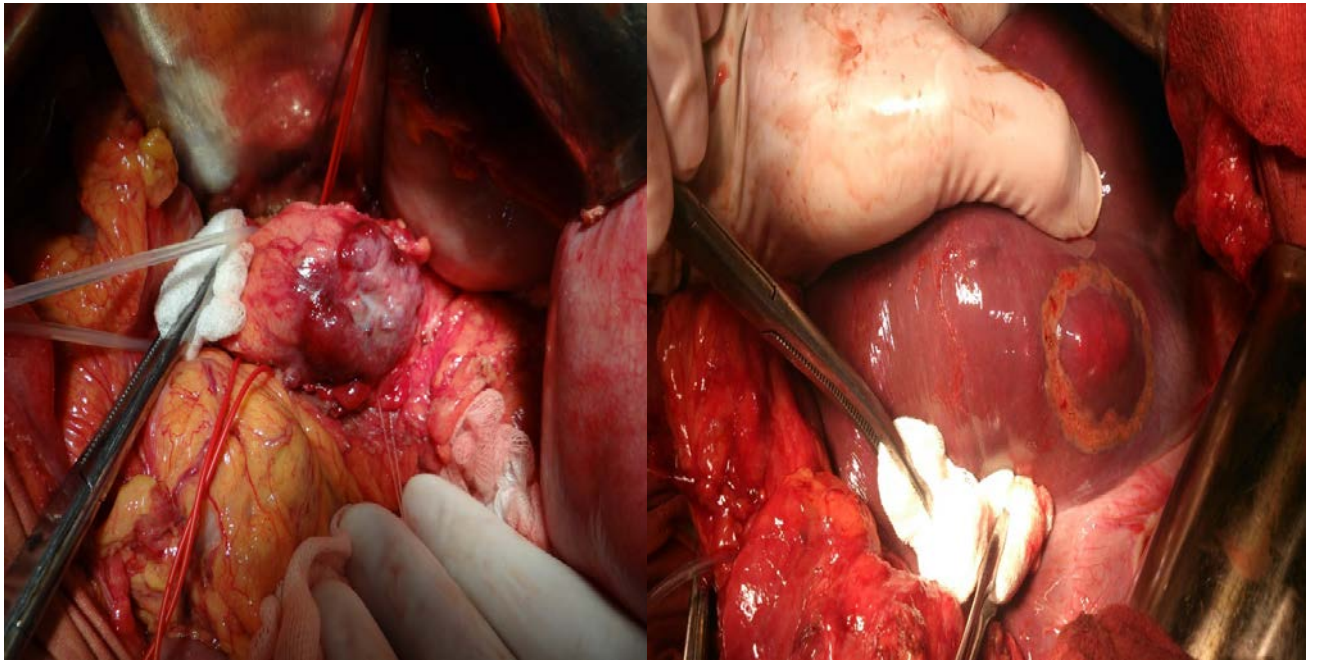


Рис. 4.1. Нейроендокринна пухлина хвоста підшлункової залози. Синхронний метастаз в печінку.

У 12 (13,0%) пацієнтів з ННЕП ПЗ, що були включені в наше дослідження, ми спостерігали метакронні метастази в печінку, 7 з них були прооперовані повторно. У одного пацієнта після ПДР, що була виконана в клініці інституту, (до початку нашого дослідження), в подальшому були виконані 3 повторні оперативні втручання на печінці з приводу її метастатичного ураження. Цей випадок заслуговує особливої уваги. Правосторонню трисекціотомію, було виконано у 2 пацієнтів, у одного з них з тотальною каудальною лобектомією. Лівосторонню гемігепатектомію виконано у 2 пацієнтів, в одному випадку з енуклеацією метастазу з правої долі печінки. У одного пацієнта виконали резекцію 4, 5, 8 сегментів печінки та енуклеацію метастазу з 7 сегменту печінки. У 1 пацієнта виконана дистальна резекція ПЗ зі спленектомією, лівостороння гемігепатектомія та правостороння епінефректомія. Даний пацієнт попередньо (12 років тому) переніс локальну резекцію ПЗ з приводу ННЕП ПЗ, на час повторного лікування у пацієнта виявили локальний рецидив в тілі ПЗ, метастаз в ліву

долю печінки та метастаз в правий наднирник. Характер оперативних втручань при поширених формах НЕП ПЗ представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Характер втручань при поширених формах нефункціонуючих НЕП ПЗ

Характер втручань	Кількість	
	Абс.	%
Синхронні метастази		
ПДР, резекція печінки	3	2,9
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, резекція печінки	1	1,0
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, резекція печінки, РЧА	1	1,0
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія	1	1,0
Разом	6	5,9
Метахронні метастази		
Резекція печінки	8	7,8
Дистальна резекція ПЗ, спленектомія, резекція печінки, правостороння епінефректомія	1	1,0
Хіміоемболізація	3	2,9
РЧА	2	2,0
Разом	14	13,7

Радіочастотну абляцію метастазів НЕП ПЗ в печінку в нашому дослідженні виконали у 3-х пацієнтів. У 1 пацієнта РЧА синхронного метастазу печінки виконана під час оперативного втручання, що було представлено вище (рис. 4.2). У 2-х пацієнтів РЧА виконували у пацієнтів з метакронними метастазами під ультразвуковим контролем. У одного пацієнта метастаз до 8 мм, розташований в 2 сегменті печінки виявили при контрольному обстеженні через 8 місяців після перенесеного оперативного втручання, дистальної резекції ПЗ зі спленектомією та видалення метастазів з 8 сегменту печінки. В іншому випадку у пацієнта після панкреатодуоденальної резекції підшлункової залози з резекцією 2,3 сегментів печінки через 11 місяців, при контрольному обстеженні виявлено 2 метастатичних вогнища 6 та 8 мм в 4 та 5 сегментах печінки відповідно. В обох представлених випадках відмова від повторних хірургічних втручань та

виконання РЧА було обумовлено віком пацієнтів (понад 65 років) та поширеною формою захворювання на момент першого оперативного втручання. Крім хірургічних методів лікування при поширених формах нейроендокринних пухлин підшлункової залози обов'язковим етапом є хіміотерапевтичне лікування, яке отримували данні пацієнти.

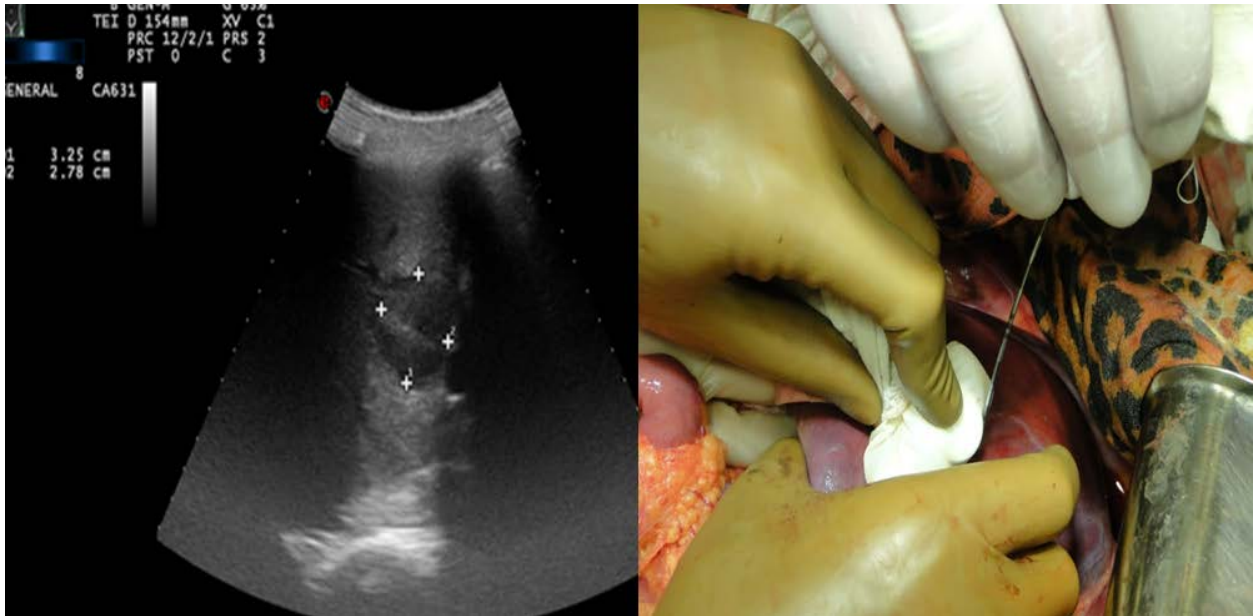


Рис. 4.2. Інтраопераційна радіочастотна абляція метастазу нейроендокринної пухлини в печінку.

У 3 (2,9%) пацієнтів, що попередньо перенесли резекції ПЗ з приводу нефункціонуючих нейроендокринних пухлин, при контрольному обстеженні в термін від 9 до 21 місяця було виявлено множинне метастатичне сегментарне або полісегментарне ураження печінки. Аналіз даних патоморфологічного дослідження препаратів довів у всіх даних пацієнтів наявну нейроендокринну карциному G3, з високим рівнем Ki 67 понад 30%, що свідчить про високий ступінь злоякісності. Хірургічні методи лікування у цих пацієнтів, на даному етапі розвитку хвороби визнані неефективними, пацієнтам виконана селективна хіміоемболізація ураженого сегменту печінки (рис. 4.3).

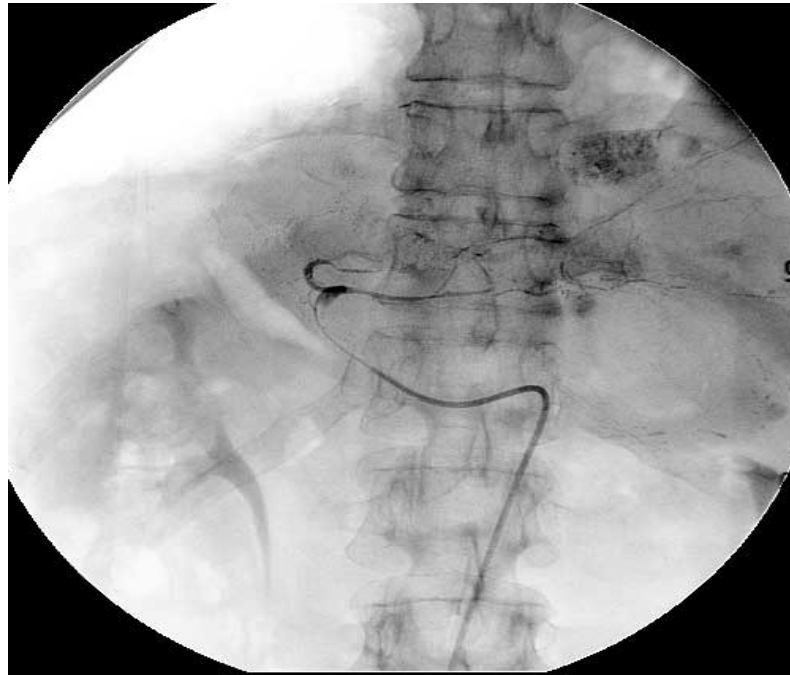


Рис. 4.3. Селективна хіміоемболізація метастазів НЕП ПЗ в печінку.

Аналіз проведеного патоморфологічного дослідження матеріалу пацієнтів з поширеними формами нейроендокринних пухлин ПЗ, вказує, що у підгрупі пацієнтів з синхронними метастазами печінки, що були успішно прооперовані, нейроендокринна пухлина в більшості випадків, 5 (83,3%) пацієнтів, була представлена гістологічною формою G2 та лише у 1 (16,7%) пацієнта G3. В групі пацієнтів з метакронними метастазами печінки, була аналогічна ситуація, нейроендокринна пухлина G2 у 10 (75,0%) пацієнтів та G3 – лише у 3 (25,0%).

Таким чином за період нашого дослідження ми пролікували 18 (11,7%) пацієнтів поширеними формами нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Показами до виконання резекції підшлункової залози при ННЕП з наявними синхронними метастазами є доопераційно верифікований діагноз, з встановленням ступеня злоякісності згідно сучасної патоморфологічної класифікації, наявність одного або декількох метастазів в межах однієї анатомічної області печінки, відсутність віддалених метастазів в інші органи та лімфатичні вузли.

Повторні оперативні втручання з приводу метакронного ураження печінки при ННЕП ПЗ показані у пацієнтів з гістологічною структурою пухлини G2, появою метастазів не раніше ніж через 6 місяців після першого оперативного втручання, також, як і в попередній підгрупі, наявністю поодинокого або декількох метастазів обмежених одною анатомічною структурою печінки, без наявних метастазів в інших органах чи лімфатичних вузлах.

Таким чином, при поширених формах нейроендокринних пухлин підшлункової залози з метастазами в печінку, хірургічні втручання є правомірними, при верифікованому діагнозі, що за даними сучасних досліджень достовірно покращує прогноз захворювання та віддалені результати лікування. Однак підхід до таких пацієнтів повинен бути строго індивідуалізований, базуватися на даних анамнезу захворювання, результатів обстеження, з обов'язковим виконанням сучасного імуногістохімічного дослідження пухлини та оцінюватися мультидисциплінарною командою лікарів в спеціалізованих центрах.

4.5. Аналіз повторних радикальних оперативних втручань при нефункціонуючих нейроендокринних пухлинах підшлункової залози

В нашому дослідженні, ми провели аналіз даних результатів двохетапного хірургічного лікування пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. В дане дослідження були включені пацієнти, у яких на першому етапі пухлина була визнана нерезектабельною та виконані паліативні або експлоративні оперативні втручання, незважаючи на задовільний стан пацієнта, що дозволяв виконувати радикальні оперативні втручання. В подальшому цим пацієнтам в терміни від 2 тижнів до 8 років, були виконані радикальні оперативні втручання.

Метою дослідження було встановлення причини відмови від резекційних оперативних втручань на першому етапі лікування та розробка оптимальної лікувальної тактики у пацієнтів з поширеними формами нейроендокринних пухлин підшлункової залози для збільшення частки радикальних оперативних втручань. Тактика лікування пацієнтів даної підгрупи повинна бути строго індивідуалізована.

Ми прооперували 8 (8,7%) пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, у яких на першому етапі хірургічного лікування, пухлини були розцінені як нерезектабельні. У 3 (37,5%) з цих пацієнтів були сформовані білідигестивні анастомози, у 5 (62,5%) пацієнтів були виконані експлоративні лапаротомії з забором біопсійного матеріалу. Слід зауважити, що пацієнти яким перед радикальним оперативним втручанням була виконана планова діагностична лапароскопія з біопсією в дане дослідження включені не були.

У 4 (50%) з цих пацієнтів оперативні втручання першого етапу були виконані в клініці нашого інституту, причому у 3 (37,5%) з них операції, як першого, так і другого етапу були виконані за період нашого основного дослідження. У 1 (12,5%) пацієнта білідигестивний анастомоз був сформований за 8 років до радикальної операції, що за термінами було до початку нашого дослідження.

У 4 (50%) пацієнтів оперативні втручання першого етапу були виконані в інших хірургічних закладах (1 – білідигестивний анастомоз, 3 – експлоративна лапаротомія), в подальшому в різні терміни після першої операції пацієнти були госпіталізовані в клініку нашого інституту та після дообстеження їм виконані повторні оперативні втручання.

Причинами відмови від видалення пухлини під час першого оперативного втручання, за даними інтраопераційного обстеження у всіх 8 (100%) пацієнтів була інвазія пухлини в магістральні судини (верхньобрижову або ворітну вену та/або верхньобрижову артерію) крім

цього, у 1 (12,5%) пацієнта наявні метастази в печінку та у 1 (12,5%) пацієнта – інвазія пухлини в шлунок.

Однак в подальшому при повторному обстеженні в нашому інституті за розробленим діагностичним алгоритмом, достовірна інвазія пухлини в магістральні судини була виявлена лише у 4 (50%) з цих пацієнтів. У 3 (37,5%) з них була виконана панкреатодуоденальна резекція з резекцією ураженої ділянки верхньобрижової та ворітної вени, крім того у 1 (12,5%) з цих пацієнтів у поєднанні з резекцією печінки, техніка виконання даних оперативних втручань представлена в попередніх підрозділах. У 1 (12,5%) пацієнта виконана лівостороння субтотальна резекція ПЗ з резекцією ворітної вени та анастомозом по типу «кінець в кінець». У 4 (50%) пацієнтів незважаючи на великі розміри пухлини та інтимне її розташування поряд з верхньобрижовою та ворітною веною, і компресією останніх, інвазії пухлини в стінку судини виявлено не було. В 2 (25%) з цих пацієнтів ми обмежились виконанням класичної панкреатодуоденальної резекції (Whipple) та у 1 (12,5%) пацієнта з пухлиною тіла та хвоста підшлункової залози з інвазією в шлунок, виконали лівосторонню резекцію ПЗ зі спленектомією та гастректомією. У 1 (12,5%) пацієнта при повторній операції було виявлено інвазія пухлини в сусідні органи та множинні метастази в брижі тонкої та товстої кишки, випадок був визнаний неоперабельним.

Характер оперативних втручань виконаних на другому етапі представлений в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Повторні оперативні втручання у пацієнтів з НЕП ПЗ

Характер оперативних втручань	Кількість оперативних втручань	
	Абс.	%
ПДР	2	25,0
ПДР, пластика судин	2	25,0
ПДР, резекція печінки, пластика судин	1	12,5
Лівостороння резекція ПЗ, спленектомія, пластика судин	1	12,5
Лівостороння резекція ПЗ, спленектомія, гастректомія	1	12,5
Лапаротомія	1	12,5
Разом	8	100

Таким чином, незважаючи на впевненість хірургів в нерезектабельності пухлини у 8 пацієнтів включених до даного дослідження, з поширеними формами нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози, у 7 (87,5%) з них, при повторних втручаннях, були виконані радикальні або умовнорадикальні оперативні втручання та лише у 1 (12,5%) під час повторної операції випадок був визнаний неоперабельним. Дане дослідження доводить, що не завжди нейроендокринні пухлини підшлункової залози великих розмірів, що інтимно прилягають до судин та викликають їх компресію мають інвазію в дану судину. З 8 хворих, у яких під час першої операції була визнана інвазія пухлини в судини, при повторному оперативному втручанні була доведена лише в 50,0% випадках (4 пацієнтів). Виконання повторних оперативних втручань в даній підгрупі стало обґрунтованим лише після встановлення морфологічного діагнозу та переоцінки даних інструментальних методів обстеження. Таким чином, ми вважаємо, для уникнення подібних пробних та неефективних оперативних

втручань важливим моментом є своєчасна (доопераційна або інтраопераційна) верифікація діагнозу, концентрація даних пацієнтів в спеціалізованих центрах з сучасним діагностичним устаткуванням та мультидисциплінарною командою, що дозволить значно розширити хірургічне лікування у пацієнтів з поширеними формами нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

5.1. Загальна морфологічна характеристика нейроендокринних пухлин підшлункової залози

З метою встановлення остаточного діагнозу всім пацієнтам після виконання оперативного втручання, виконували патоморфологічне дослідження пухлини. Критеріями для встановлення морфологічного діагнозу були узагальнені результати макроскопічного, мікроскопічного, гістологічного та імуногістохімічного дослідження. Морфологічно досліджували тканини новоутворення, перифокальні тканини, лімфатичні вузли. Фрагменти тканини для морфологічного дослідження фіксували у нейтральному забуференому 10% формаліні, опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою для отримання парафінових блоків. Після цього готували гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином за стандартною процедурою. Імуногістохімічне дослідження проводилось за описаною вище методикою.

Опис морфологічних змін проводили за схемою: макроскопічна характеристика (розмір пухлини, місце розташування у ткані підшлункової залози, взаємозв'язок з оточуючими анатомічними структурами), мікроскопічна характеристика (тип будови, мітотична активність, наявність вогнищ некрозу, наявність пухлинних емболів у просвіті кровоносних та лімфатичних судин), аналіз імуногістохімічних даних.

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози незалежно від гормональної активності мають багато спільних особливостей морфологічної будови. У більшості випадків на підставі тільки гістологічної картини неможливо зробити остаточний висновок щодо гормональної активності та ступеня злякисності. Тому у встановленні патологоанатомічного діагнозу

надзвичайно важливі клінічні дані та результати імуногістохімічного дослідження.

Макроскопічно нейроендокринні пухлини підшлункової залози являли собою солітарні утворення, добре відмежовані від оточуючої тканини залози. Колір пухлин зазвичай біло-жовтий або рожево-коричневий. Консистенція м'якша за оточуючі тканини підшлункової залози. У деяких випадках із великою кількістю фіброзної стромы консистенція була більш щільна. У частині пухлин спостерігалися макроскопічні кістозні елементи внаслідок дисциркуляторних змін. Розмір пухлин був різноманітним. Як правило, функціонально активні пухлини були меншого розміру ніж нефункціонуючі. Найбільш вірогідно це пов'язано із більш ранньою діагностикою гормонально активних пухлин, внаслідок специфічної клінічної симптоматики через підвищений рівень продукції того чи іншого гормону.

Загальними рисами мікроскопічної будови всіх нейроендокринних пухлин підшлункової залози були: солідний, альвеолярний, трабекулярний або змішаний тип будови (рис. 5.1). Пухлинні клітини мають ядро округлої або овальної форми, що містить дрібнодисперсний хроматин та одне ядрце (рис. 5.2). Цитоплазма у клітинах насичена еозинофільна. У деяких випадках трапляються субпопуляції пухлинних клітин із оптично «пустою» цитоплазмою, онкоцитарними та рабдоїдними змінами. У більшості пухлин відмічаються тонкі прошарки грубоволокнистої фіброзної тканини, що призводить до неповного розділення пухлинних комплексів. В загальному тип гістологічної будови не може слугувати маркером функціональної активності. Винятком з цього правила є виявлення мікродепозитів амілоїду, що характерне лише для інсуліноми.

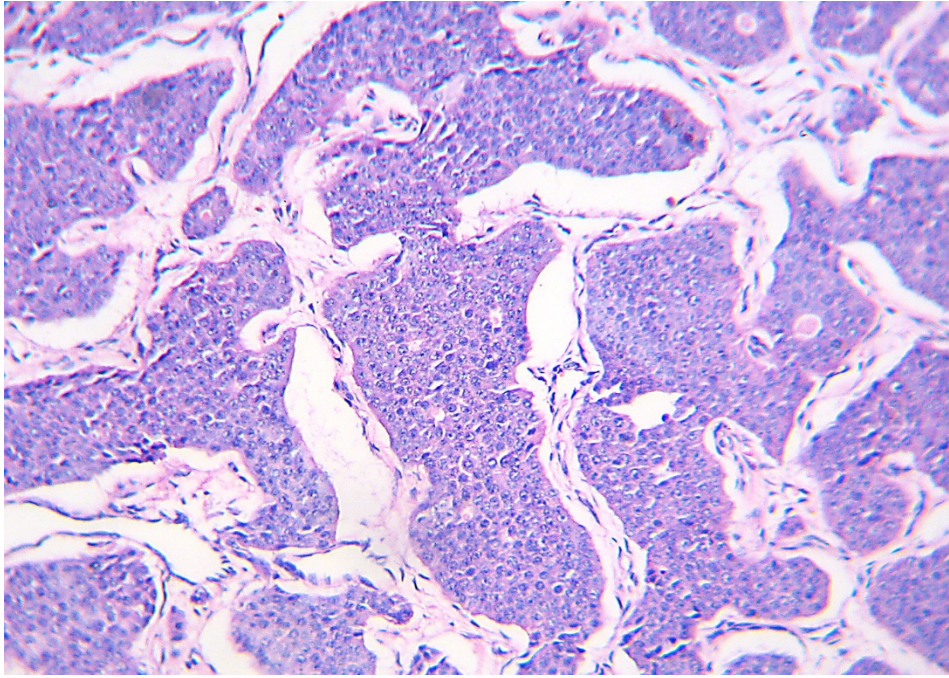


Рис. 5.1. Солідний тип будови нейроендокринної пухлини ПЗ. Фарбування гематоксилін-еозином, x200.

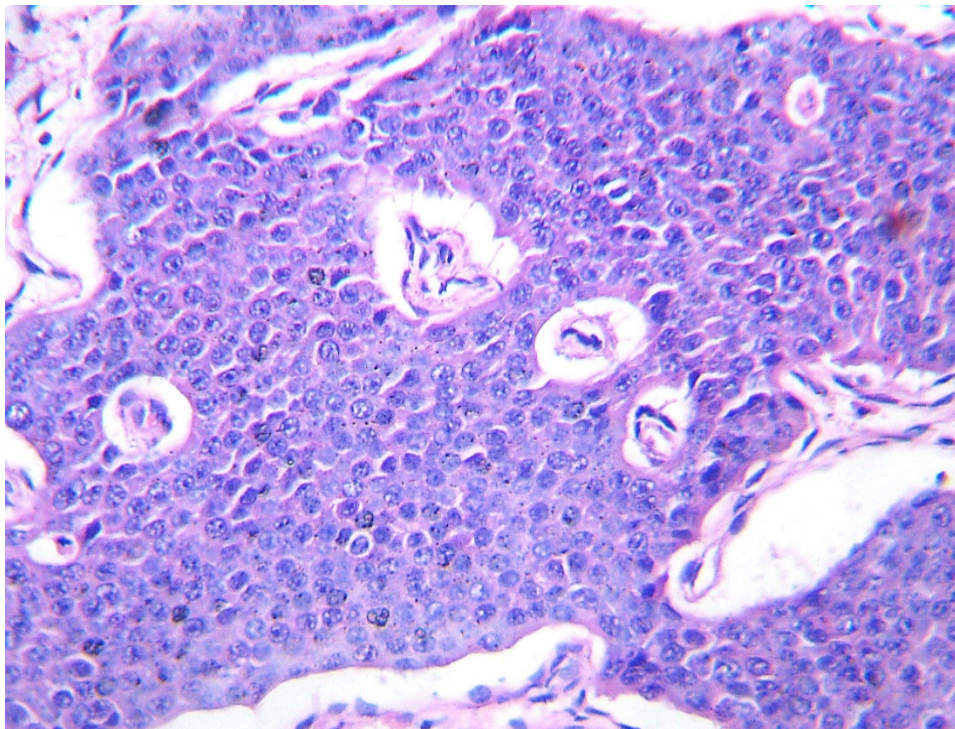


Рис. 5.2. Нейроендокринна пухлина підшлункової залози. Фарбування гематоксилін-еозином, x400.

У залежності від кількості фігур мітозу, у полі зору мікроскопу при збільшенні x400, нейроендокринні пухлини підшлункової залози поділяють

на високодиференційовані (до 2 фігур мітозу на 10 полів зору при обов'язковому дослідженні 40-50 полів зору), помірnodиференційовані та низькодиференційовані. Детальна оцінка кількості фігур мітозу не проводилася, так як згідно рекомендацій Європейського товариства нейроендокринних пухлин для визначення ступеня диференціювання використовується проліферативний індекс Ki-67 [5]. У пухлинах високого та помірного ступенів диференціювання вогнища некрозу не зустрічаються. У оточуючій тканині залози, в деяких випадках, виявляли пухлинні емболи у просвіті кровоносних та лімфатичних судин, що свідчило про несприятливий прогноз перебігу захворювання.

Для підтвердження нейроендокринного походження пухлини використовували наступні імуногістохімічні маркери: хромогранін А (рис. 5.3), синаптофізин (рис. 5.4) та нейрон-специфічну енолазу (рис. 5.5). У разі складних випадків з атиповим імунофенотипом, для підтвердження нейроендокринного походження пухлини додатково використовували маркер CD56 (рис. 5.6).

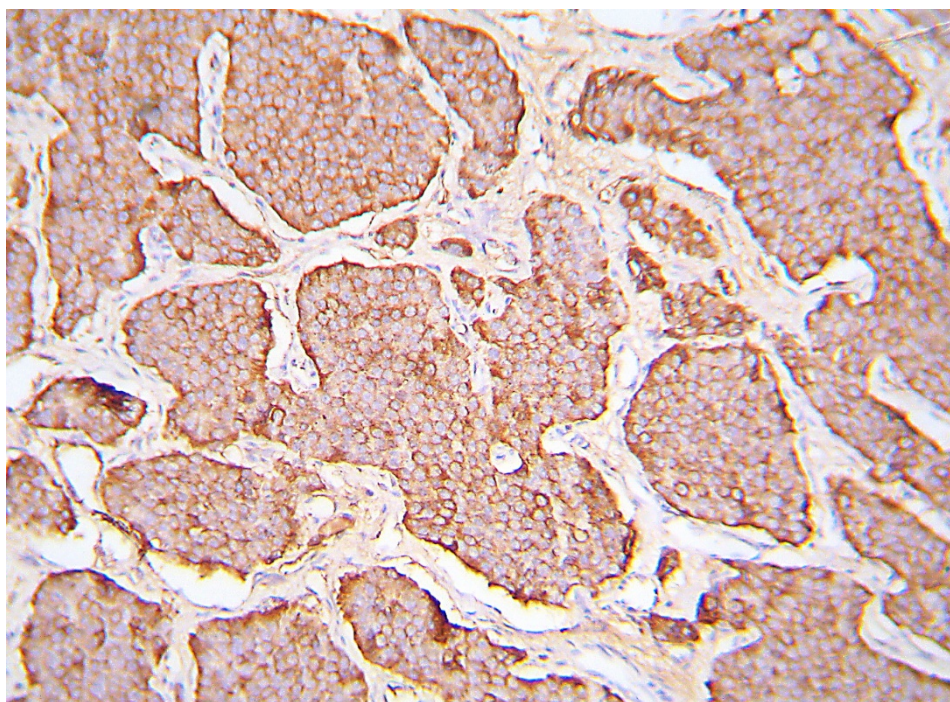


Рис. 5.3. НЕП ПЗ. Позитивна мембранно-цитоплазматична реакція з маркером хромогранін А. Імуногістохімічне фарбування, клон ДАК-А3, x200.

Хромогранін А являє собою компонент нейросекреторних гранул усіх нейроендокринних клітин. Експресія цього маркера відмічається у всіх нормальних нейроендокринних клітинах різноманітних тканин та органів, у тому числі у клітинах островків Лангергансу та у клітинах мозкового шару наднирника. Хромогранін А експресується клітинами нейроендокринних пухлин усіх локалізацій, у тому числі підшлункової залози, дрібноклітинному раку легень, феохромоцитомі, парагангліомі, медулярному раку щитоподібної залози, карциномі шкіри Меркеля та інші.

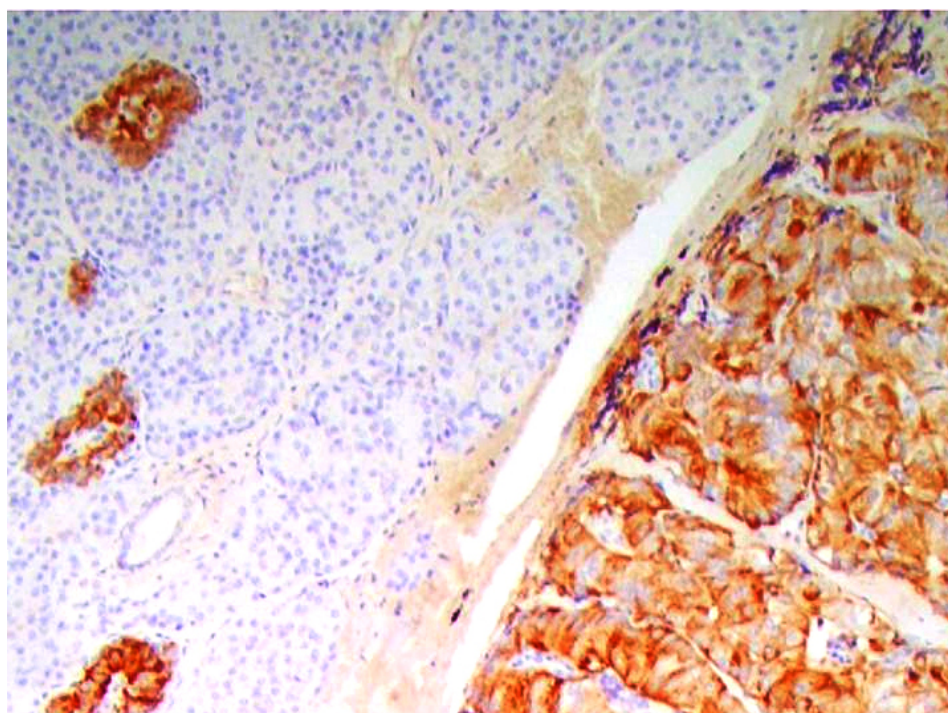


Рис. 5.4 НЕТ ПЗ. Позитивна цитоплазматична експресія маркера синаптофізин. Імуногістохімічне фарбування, клон SP11 x200.

Синаптофізин це речовина, що входить до складу синаптичних везикул. Експресія цього маркера спостерігається у нормальних клітинах із нейросекреторною активністю, таких як нейроендокринні клітини, нейрони головного та спинного мозку, мозковий та кортикальний шари наднирника. Синаптофізин експресується клітинами пухлин, що походять із цих тканин: нейроендокринні пухлини всіх локалізацій, у тому підшлункової залози, дрібноклітинний рак легень, медулярний рак щитоподібної залози,

феохромцитоме, раку кори наднирника, нейробластомі, ретінобластомі та інших.

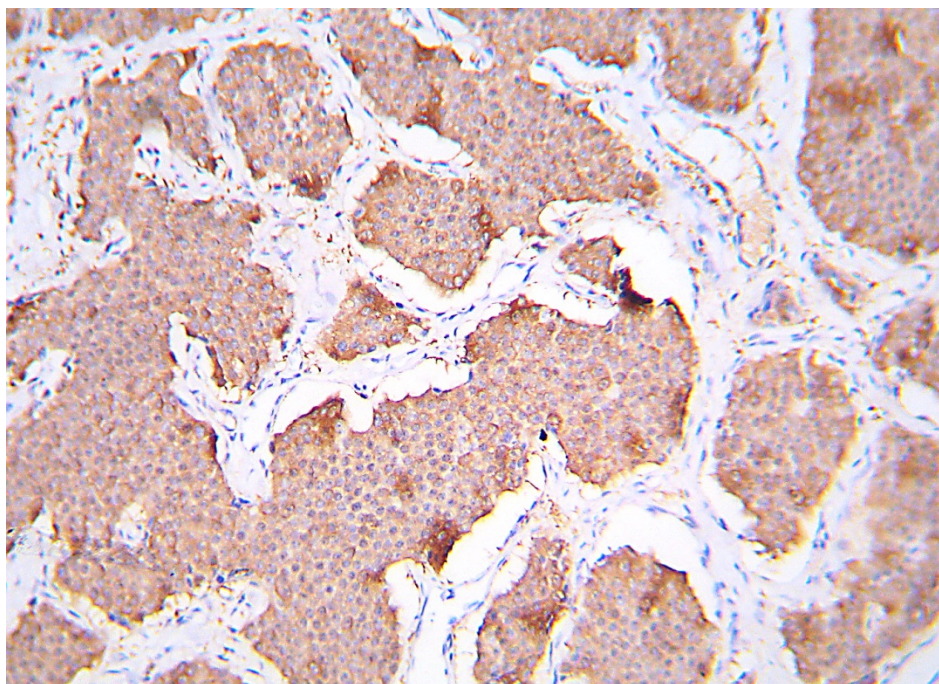


Рис. 5.5. НЕП ПЗ. Позитивна цитоплазматична експресія маркера нейрон-специфічна енолаза. Імуногістохімічне фарбування, клон BBS/NC/VI-H14, x200.

Нейрон-специфічна енолаза це фермент, що міститься у нейронах та у клітинах нейронального походження, у тому числі у нейроендокринних клітинах різноманітних органів та тканин. Цей маркер експресується клітинами нейроендокринних пухлин різноманітних локалізацій, у тому числі підшлункової залози, нейробластомі та інших.

CD56 – це молекула адгезії на поверхні деяких нормальних клітин, таких як нейрони головного та спинного мозку, гліальні клітини, субпопуляція Т-лімфоцитів та НК-кілерів, нейроендокринні клітини, фолікулярний епітелій щитоподібної залози, попереково-посмуговані м'язи та інші. Цей маркер експресується на клітинах різноманітних пухлин, таких як нейроендокринні пухлини, у тому числі, підшлункової залози, мієлома, мієлоїдний лейкоз, лімфоми із Т-НК-клітинним імунофенотипом, нейробластома, деякі види карцином та інші.

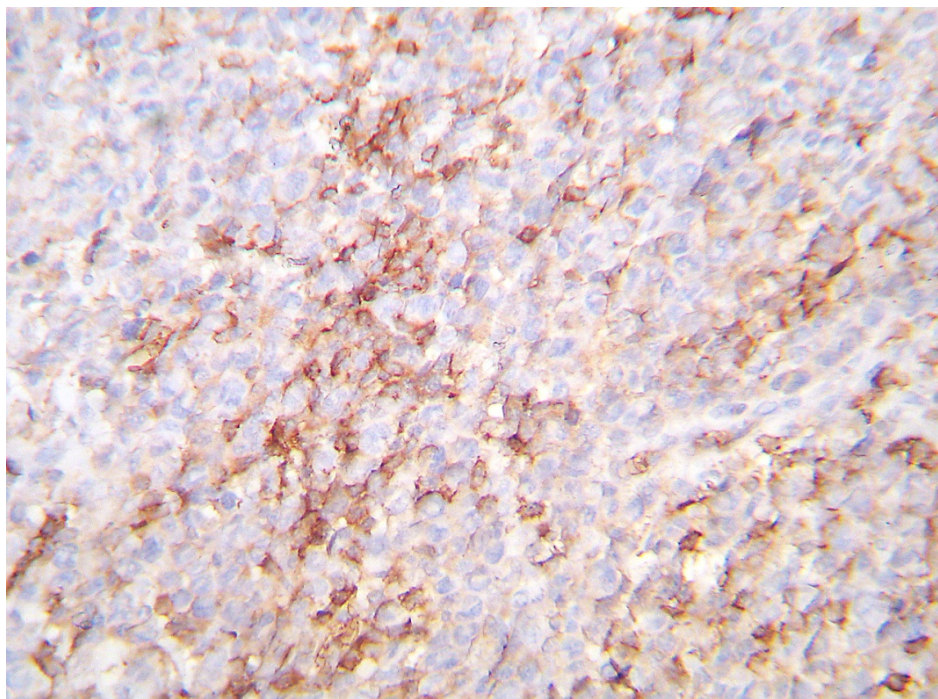


Рис. 5.6. НЕП ПЗ. Позитивна мембранна експресія маркера CD56. Імуногістохімічне фарбування, клон 123С3.D5, x400.

Теоретично усі нейроендокринні пухлини мають експресувати ці маркери. На практиці виявилось, що у деяких випадках відмічалася відсутність експресії одного з цих маркерів. Такі випадки характеризувалися експресією хромограніну А та нейрон-специфічної енолази та відсутністю експресії синаптофізину. Але більш часто траплялося навпаки, при збереженій експресії синаптофізину та нейрон-специфічної енолази була відсутня експресія хромограніну А. Взагалі випадіння експресії одного з маркерів нейроендокринного диференціювання опосередковано свідчить про більш низький ступінь диференціювання пухлини. Але траплялися випадки, коли пухлина із підтвердженим високим ступенем диференціювання не мала експресії одного з цих маркерів. Тому використовувати відсутність експресії одного з загальних маркерів нейроендокринного диференціювання як самостійний показник злоякісності процесу, недоцільно. Але треба відмітити, що низькодиференційовані нейроендокринні карциноми можуть не мати як експресії хромограніну А, так і синаптофізину, та зберігати лише експресію нейрон-специфічної енолази та CD56. Враховуючи недостатню

специфічність цих двох маркерів щодо нейроендокринного походження пухлини, у таких випадках діагноз низькодиференційованої нейроендокринної карциноми базується на характерній гістологічній картині та результатах імуногістохімічного дослідження.

Згідно рекомендацій Європейського товариства нейроендокринних пухлин для визначення ступеня злоякісності вивчався рівень проліферативної активності Ki-67. Білок Ki-67 це речовина, що бере участь у процесах клітинного поділу у будь-якій клітині організму. Цей білок виявляється під час G₁, S, G₂ та M фаз клітинного циклу та відсутній під час інтерфази. Маркер Ki-67 характеризується ядерним типом забарвлення. Для адекватної оцінки цього показника вивчаються ділянки пухлини із найбільшою кількістю позитивно забарвлених пухлинних ядер (рис. 5.7).

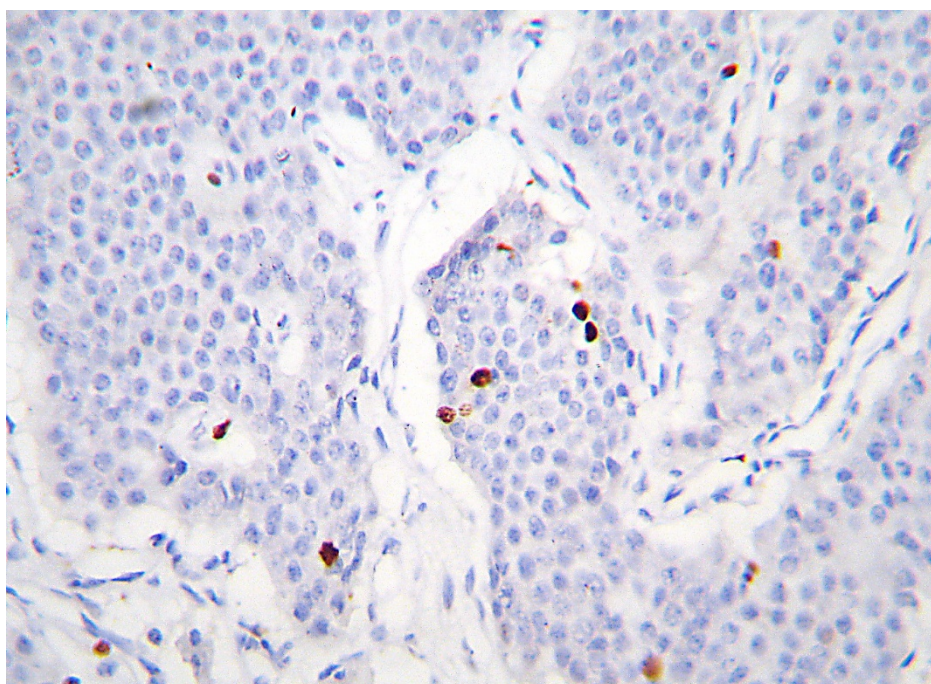


Рис. 5.7. НЕП ПЗ. Позитивна ядерна експресія маркеру Ki-67. Імуногістохімічне фарбування, клон МІВ-1, х400.

Пухлини, що мали показник Ki-67 < 2% відносились до високодиференційованих (G-1). Якщо Ki-67 був 2 – 20%, пухлину відносили до помірnodиференційованих (G-2). У разі, якщо показник Ki-67 був вище за

20%, таку пухлину відносили до низькодиференційованих (G-3) нейроендокринних пухлин ПЗ.

5.2. Морфологічна характеристика гормональноактивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Інсулінпродукуючі пухлини, як вже було зазначено в попередніх главах, склали в нашому дослідженні 93,5% (58 пацієнтів) від загального числа пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами ПЗ.

Інсулінома являла собою пухлину червоно-коричневого кольору, що добре відокремлена від оточуючої тканини (рис. 5.8). Зазвичай консистенція пухлини була м'якіша за тканину підшлункової залози, але у випадках із вираженою десмопластичною реакцією або із відкладанням амілоїду пухлина була більш тверда. У більшості випадків розмір пухлин коливався в межах 0,5 - 2 см. У частині випадків відмічалися пухлини розміром до 5 см. Встановлено, що розмір пухлини не впливав на ступінь вираженості симптомів. Дегенеративні, некротичні та кістозні зміни у тканині пухлини не характерні для інсуліноми, але у випадках великого розміру пухлини мали місце. За локалізацію ці пухлин відзначалися у будь якому відділі підшлункової залози. Частіше у хвості та тілі органу. Також у 4 (6,9%) випадках в нашому дослідженні було виявлено множинне ураження ПЗ, що було діагностовано до- або інтраопераційно та підтверджено патоморфологічними дослідженнями.

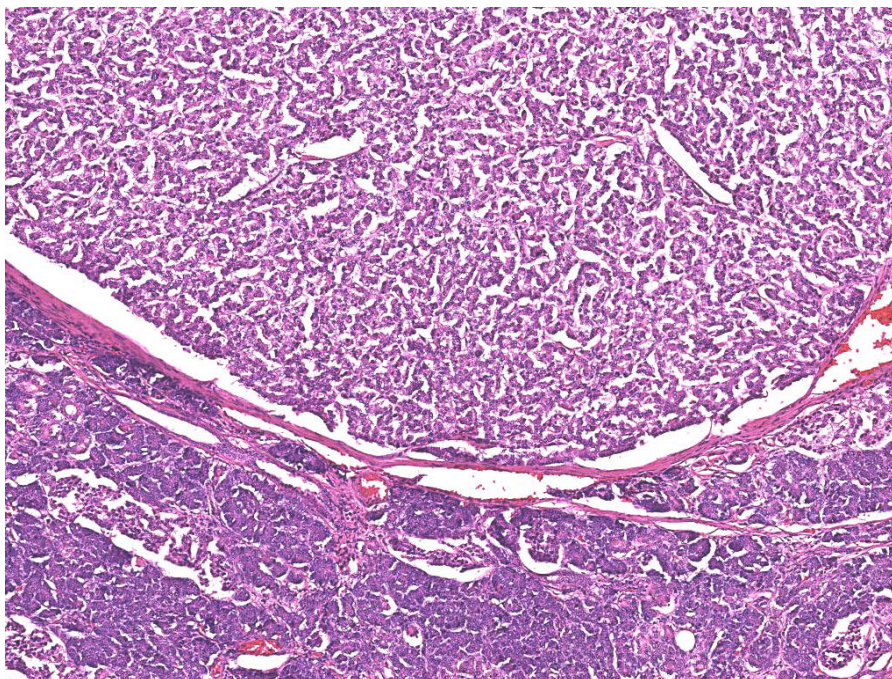


Рис. 5.8. Інсулінома підшлункової залози. Фарбування гематоксилін-еозином, x100.

Мікроскопічно відзначалися чотири основних типу гістологічної будови: солідний, трабекулярний, залозистий (тубулярний або ацинарний) та змішаний (рис. 5.9). Пухлинні клітини зазвичай мономорфні, із насиченою еозинофільною цитоплазмою та центрально розташованим округлим або витягнутим ядром із дрібнодисперсним хроматином та одним дрібним ядерцем. У 5 (8,6%) випадках відзначалися вогнищеві скупчення атипових клітин більшого розміру із ознаками ядерної атипії. Пухлини більшого розміру мали фіброзну капсулу. Пухлини меншого розміру рідко були інкапсульовані. Патогномонічним для інсуліноми було виявлення у деяких випадках депозитів амілоїду, що являли собою відкладання острівкового панкреатичного поліпептиду (аміліну). Цей білок продукується разом із інсуліном β -клітинами підшлункової залози. Такі депозити були виявлені у 42 (72,4%) випадках. При гістологічному дослідженні, маркерами більш низького ступеня диференціювання інсуліноми, були: виявлення більше 2 фігур мітозу на 10 полів зору при збільшенні x400 та вогнища ангіоінвазії.

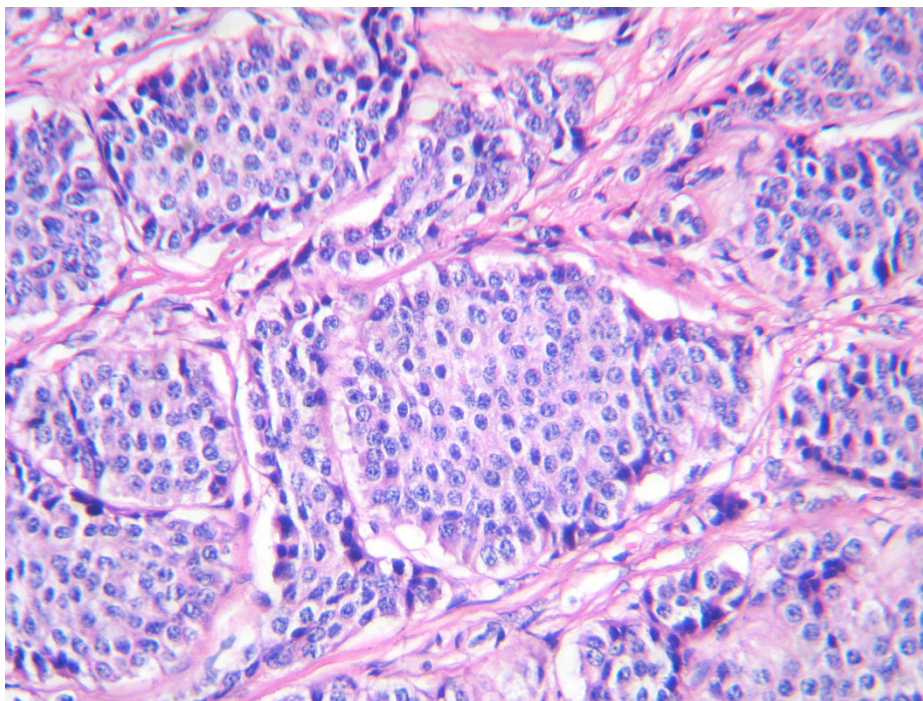


Рис. 5.9. Інсулінома підшлункової залози. Солідні скупчення пухлинних клітин. Фарбування гематоксилін-еозином, x400.

Імуногістохімічне дослідження інсулінпродукуючих пухлин було проведено в нашому дослідженні у 24 (41,4%) пацієнтів. При цьому дослідженні у пухлинних клітинах відзначалася цитоплазматична експресія маркерів нейроендокринної диференціації: хромограніну А, синаптофізину та нейрон-специфічної енолази. У 4 (16,7%) випадках рівень експресії хромограніну А був різко зниженим або відсутнім. У 2 (8,3%) випадках відмічалася випадіння експресії синаптофізину. Усі випадки із атиповим імунофенотипом були помірною ступеня диференціювання (G2). Також в усіх випадках інсуліноми була виявлена експресія інсуліну (рис. 5.10). Тип експресії інсуліну був цитоплазматичним із акцентуацією на секреторному полюсі клітини.

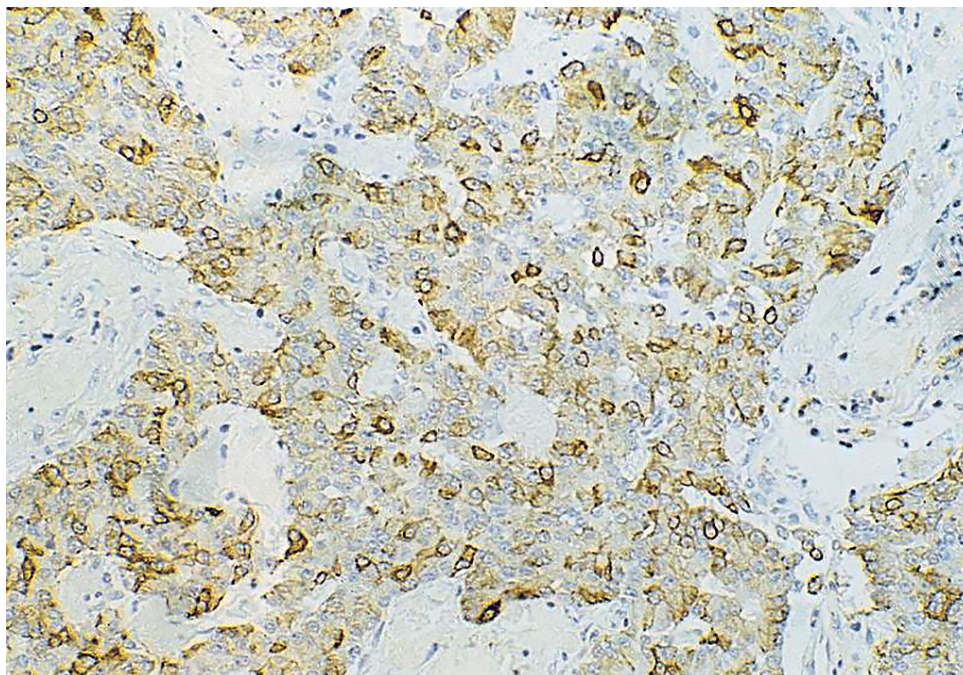


Рис. 5.10. Інсулінома ПЗ. Позитивна цитоплазматична експресія інсуліну. Імуногістохімічне фарбування, клон А0564, х200.

При дослідженні проліферативної активності інсуліном Ki-67 показник складав від 1% до 18%. В групі пацієнтів, яким виконали імуногістохімічне дослідження переважали нейроендокринні пухлини G-1 – 15 (62,5%) пацієнтів, нейроендокринні пухлини G-2 склали 9 (37,5%) пацієнтів, нейроендокринних карцином G3 серед інсулінпродукуючих пухлин, в нашому дослідженні не виявлено.

Гастринпродукуючі пухлини були виявлені у 3 пацієнтів. Гастриноми найчастіше визначалися у головці підшлункової залози. У всіх випадках це були солітарні утворення, добре відмежовані від оточуючої тканини органу, але без капсули. Розмір пухлин був в середньому 2,4 (0,8 – 4,8) см. Консистенція коливалася від м'якої до твердої в залежності від вираженості десмопластичної реакції.

При мікроскопічному дослідженні гастриноми мали переважно змішаний трабекулярно-солідний тип будови (рис. 5.11). Пухлинні клітини середнього розміру із центрально розташованим округлим ядром із дрібнодисперсним або глибоким хроматином та одним ядерцем, насиченою

еозинофільною цитоплазмою. В одному випадку виявилися прошарки грубоволокнистої фіброзної тканини, що розділяли між собою пухлинні комплекси.

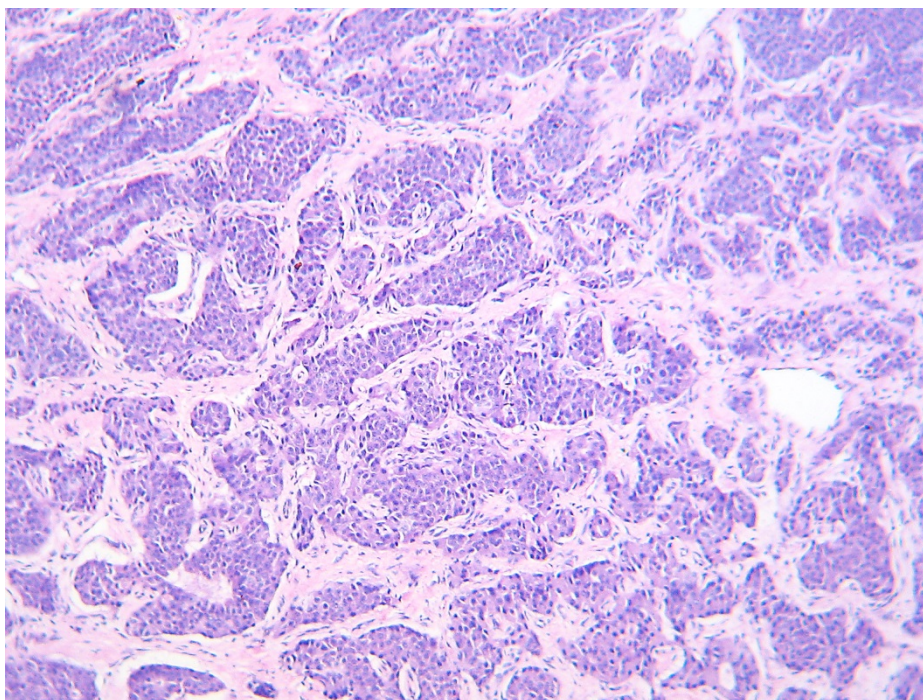


Рис. 5.11. Гастринома підшлункової залози. Фарбування гематоксилін-еозином, x100.

Імуногістохімічне дослідження було виконано у 2 пацієнтів з гастриномами. При даному дослідженні відзначалась експресія загальних маркерів нейроендокринної диференціації хромограніну А та синаптофізину.

При дослідженні експресії гастрину виявлена цитоплазматична реакція в частині пухлинних клітин (рис. 5.12). Проліферативна активність Кі-67 у випадку гастриноми склала 8% та 15%. Таким чином гастринома підшлункової залози в обох випадках була нейроендокринною пухлиною G-2.

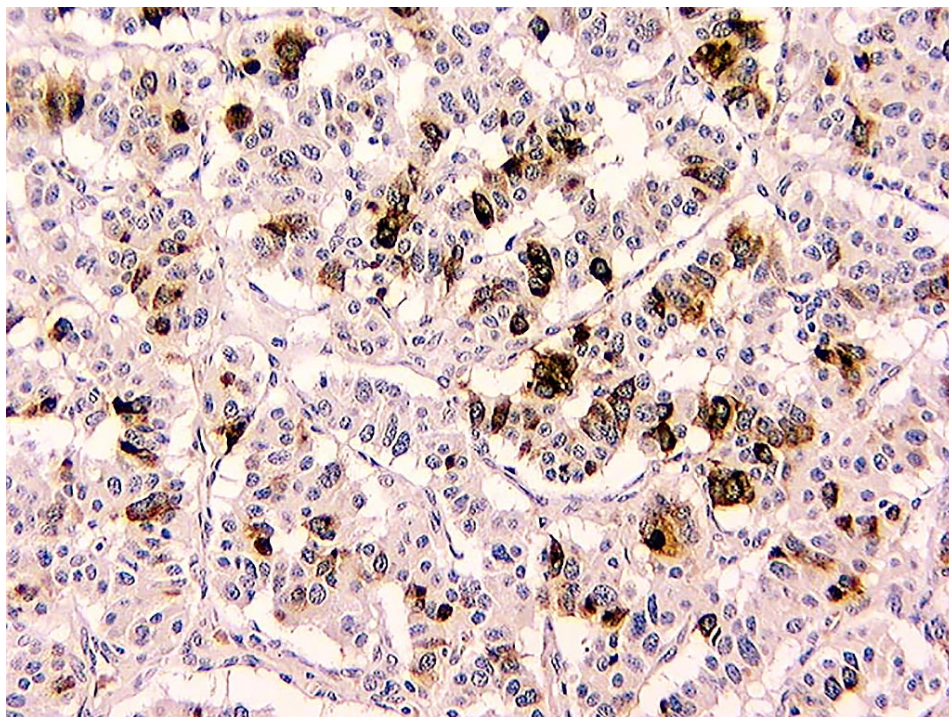


Рис. 5.12. Позитивна цитоплазматична експресія гастрину у частині пухлинних клітин. Імуногістохімічне фарбування, поліклональне антитіло, x200.

ВІПома в нашому дослідженні була виявлена лише у 1 пацієнта. Пухлина являла собою солітарне утворення розміром 5 см, добре відокремлене від оточуючої тканини органу. На розрізі рожево-жовтого кольору із вогнищевими крововиливами, кістозними змінами. Мікроскопічно пухлинні клітини є округлої або полігональної форми з помірною кількістю еозинофільної цитоплазми. Місцями відзначалися вогнищеві ознаки ядерної атипії (рис. 5.13). Пухлинні клітини формували ділянки солідного, трабекулярного та трабекулярно-ацинарного типу росту. Місцями зустрічалися дрібно вогнищеві відкладання мікрокальцинатів. Відзначалися ділянки із псевдопалісадною будовою завдяки полярному розташуванню ядра у пухлинних клітинах.

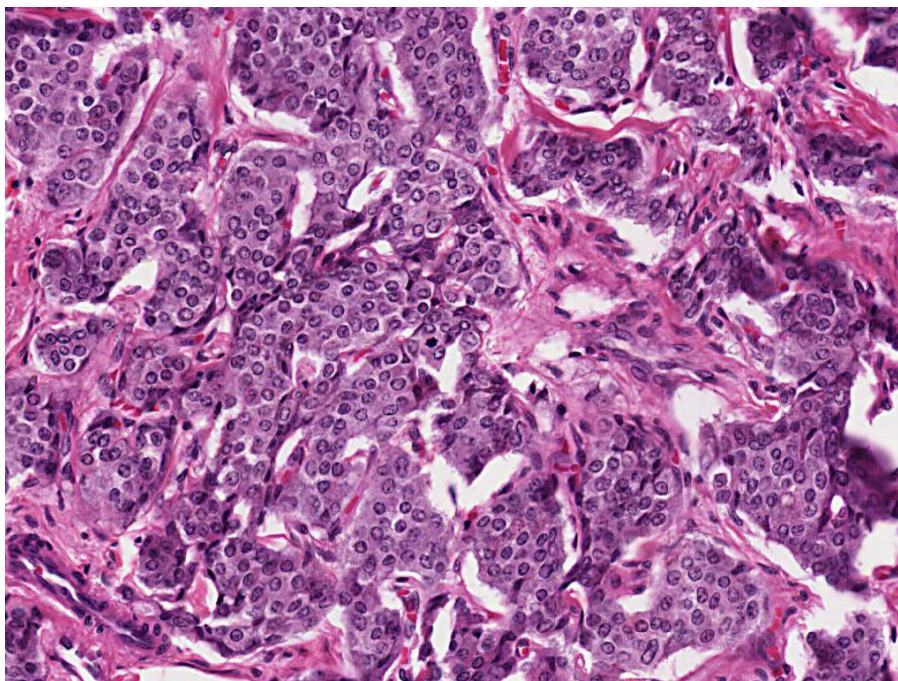


Рис. 5.13. ВІПома підшлункової залози. Фарбування гематоксилін-еозином, x400.

При імуногістохімічному дослідженні відзначалась експресія загальних маркерів нейроендокринної диференціації хромограніну А, синаптофізину та нейрон-специфічної енолази. При дослідженні експресії вазоактивного інтестинального поліпептиду, визначалася цитоплазматична експресія у пухлинних клітинах. Проліферативна активність Ki-67 у випадку ВІПоми склала 9%. Таким чином ВІПома підшлункової залози була нейроендокринною пухлиною G-2.

5.3. Морфологічна характеристика нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози

При нефункціонуючих нейроендокринних пухлинах підшлункової залози морфологічна діагностика була виконана у всіх 92 пацієнтів. За розмірами ННЕП ПЗ були дуже різноманітні, частина пухлин мала розміри до 0,5 см (мікроаденоми), що ускладнювало їх виявлення. Такі пухлини були без чітко вираженої капсули, червоного або темно-жовтого кольору, м'якої

консистенції. Пухлини більшого розміру мали різноманітну макроскопічну будову. Деякі пухлини були добре відокремлені від оточуючої тканини підшлункової залози завдяки фіброзній капсулі, яка місцями може бути відсутня. На розрізі поверхня м'яка та блискуча, червоно-жовтого або жовтого кольору. У деяких пухлинах відзначено виражений фіброзний компонент. Вогнища некрозу зустрічалися рідко, але кістозні зміни відзначалися у частині випадків, що було обумовлено дисциркуляторними дегенеративними змінами.

Мікроскопічно нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози характеризувалися альвеолярним, трабекулярним або солідним типом росту (рис. 5.14). У пухлинах великого розміру в різних ділянках відзначались різні типи росту. Пухлинні клітини мали насичену еозинофільну цитоплазму та ядро округлої або овальної форми із дрібнодисперсним хроматином. У деяких ядрах відмічалось одне ядерце. У деяких випадках відмічались клітини більшого розміру із онкоцитарними змінами цитоплазми. Фіброзний компонент у деяких пухлинах був у вигляді тонких фіброзних тяжів поміж пухлинним альвеолярними або трабекулярними структурами, у інших випадках відзначались поширені вогнища фіброзу із явищами гіалінозу.

При імуногістохімічному дослідженні нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози характеризувалися експресією хромограніну А, синаптофізину та нейрон-специфічної енолази. Імуногістохімічне дослідження, також як при гормональноактивних пухлинах було виконано лише у частині пацієнтів (47 (51,1%). У 7 (14,9%) випадків рівень експресії хромограніну А був значно зниженим або відсутнім. У 3 (6,4%) випадках відмічалось випадіння експресії синаптофізину. В частині випадків відмічалася вогнищева експресія маркерів гормонів: інсуліну, гастрину та інш. Але наявність клітин із експресією цих маркерів не корелювала із клінічною гормональною активністю, тому діагноз

нефункціонуючої нейроендокринної пухлини можливо встановити тільки із врахуванням клінічних даних.

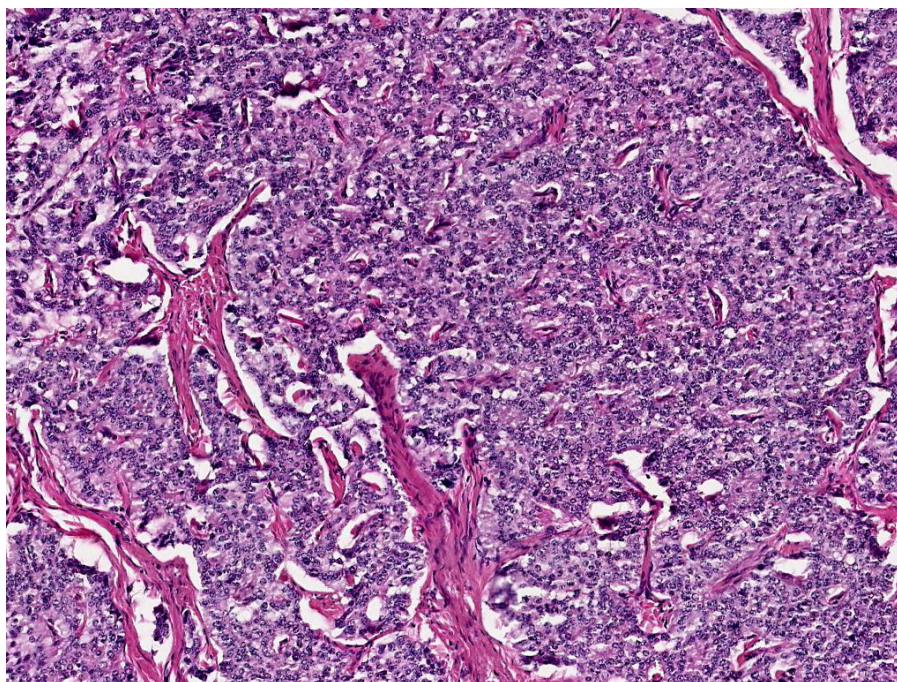


Рис. 5.14. Нефункціонуюча нейроендокринна пухлина підшлункової залози. Фарбування гематоксилін-еозином, x200.

Проліферативна активність оцінювалась, як при гормональноактивних пухлинах за рівнем Ki 67. На відміну від гормональноактивних пухлин в групі хворих з нефункціонуючими НЕП ПЗ переважали пухлини G2 – 27 (57,4%), нейроендокринні карциноми G3 виявили у 13 (27,7%) та доброякісні пухлини G1 лише у 7 (14,9%) випадках.

5.4. Морфологічні особливості нейроендокринних пухлин підшлункової залози

Нейроендокринні пухлини ПЗ, незважаючи на їх клінічні особливості, гормональноактивні чи нефункціонуючі, мають досить схожу морфологічну будову та володіють властивістю експресії аналогічних рецепторів. На теперішній час в лікуванні НЕП ПЗ велику увагу приділяють біотерапії, препаратами аналогами соматостатину. Ці препарати впливають на клітини-

мішені через рецептори соматостатину. В клітинах НЕП ПЗ розрізняють 5 типів таких рецепторів, однак чутливими до даної терапії є пухлини, в клітинах яких є соматостатинові рецептори типу 2A та 5. За даними літератури від 60 до 90% відсотків випадків нейроендокринних пухлин підшлункової залози характеризуються експресією SSTR 2A типу. Рецептор соматостатину 5 типу (SSTR 5) виявляється у меншій кількості випадків. Експресія цього маркера є цитоплазматичною. За своїм рівнем вона зазвичай слабкіша за рівень експресії SSTR 2A. Треба відмітити, що велика розбіжність у результатах між різними авторами обумовлена відсутністю стандартизованого підходу до вибору антитіла та оцінки результатів реакції.

В нашій роботі дане імуногістохімічне дослідження було виконано у 16 пацієнтів. Ми визначили, що у 13 (81,3%) випадків спостерігалася вогнищева мембранно-цитоплазматична експресія SSTR 2A (рис. 5.15). Тоді як експресію соматостатинових рецепторів 5 типу, в нашому дослідженні ми отримали лише у 3 (18,8%).

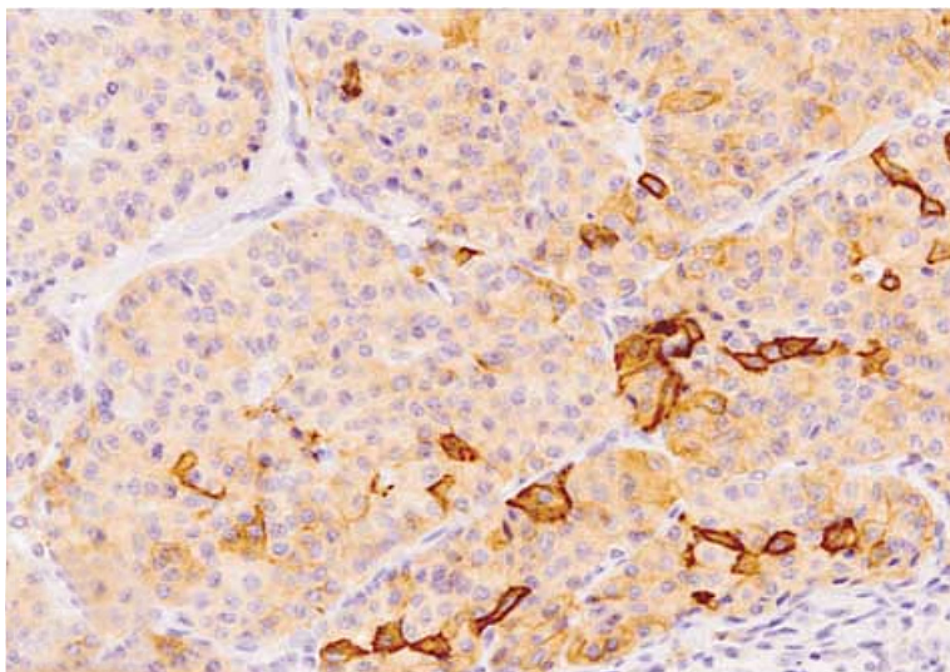


Рис. 5.15. Експресія маркера SSTR 2A. Імуногістохімічне фарбування, х400.

Різниці отриманих результатів експресії соматостатинових рецепторів 2A та 5 типу, серед гормональноактивних та нефункціонуючих НЕП ПЗ виявлено не було.

Наявність SSTR 2A та SSTR 5 обумовлює чутливість до терапії аналогами соматостатину, а також за даними деяких авторів є сприятливим прогностичним маркером. За даними інших авторів самостійного прогностичного значення наявність SSTR 2A не має. Експресія цих рецепторів не корелює із ступенем злоякісності нейроендокринної пухлини.

5.5. Диференційна діагностика нейроендокринних пухлин із іншими пухлинами підшлункової залози

Ефективність лікування НЕП ПЗ залежить в першу чергу від правильно встановленого діагнозу. В даному питанні важливу роль відіграє патоморфологічна діагностика та проведення диференційної діагностики з іншими пухлинами ПЗ, такими, як протокові аденокарциноми та ацинарноклітинні карциноми.

Злоякісні епітеліальні пухлини підшлункової залози мають походження із епітелію протоків, ацинусів та островків Лангергансу. Найчастіше зустрічаються протокові аденокарциноми, рідше нейроендокринні карциноми та найбільш рідкі пухлини із ацинарно-клітинним диференціюванням – ацинарноклітинні карциноми. Протокова та ацинарноклітинна карцинома характеризується несприятливим клінічним перебігом тоді, як нейроендокринні пухлини ПЗ – відносно сприятливим, що дозволяє значно розширити покази до хірургічного лікування НЕП ПЗ та достатньо ефективно проводити медикаментозну терапію (хіміотерапія, таргетна терапія, біотерапія) в залежності від ступеня диференціації пухлини. Це обумовлює вкрай важливу проблему диференційної діагностики даних пухлин, розташованих в підшлунковій залозі.

З метою визначення основних морфологічних критеріїв диференційної діагностики різних типів пухлин ПЗ, ми в своєму дослідженні провели порівняльний аналіз даних морфологічної діагностики НЕП ПЗ, протокових аденокарцином ПЗ та ацинарноклітинних карцином.

За морфологічною будовою протокова аденокарцинома значно відрізняється від двох інших типів пухлин. Вона побудована з клітин великого розміру, що мають атипові ядра округлої або овальної форми та рясну еозинофільну цитоплазму. У частини клітин відмічаються ознаки інтрацелюлярної продукції слизу з формуванням перстнеподібної морфології. У високо- та помірnodиференційованих протокових аденокарциномах пухлинні клітини формують залозисті структури різного розміру, що розташовані на фоні грубоволокнистої фіброзної строми. Відмічаються вогнища екстрацелюлярної продукції слизу. У низькодиференційованих протокових аденокарциномах пухлинні клітини формують солідні комплекси та ланцюжки на фоні фіброзної строми. При проведенні диференційної діагностики нейроендокринної пухлини та протокової аденокарциноми треба враховувати декілька особливостей: для нейроендокринних пухлин нехарактерні залозисті структури на фоні фіброзної строми, відсутнє інтра- та екстрацелюлярна слизопродукція.

У випадках низькодиференційованої протокової аденокарциноми доцільно проведення імуногістохімічного дослідження із маркерами нейроендокринного диференціювання: хромогранін А, синаптофізин, нейрон-специфічна енолаза, CD56. Клітини протокової аденокарциноми не експресують ці маркери.

Ацинарноклітинна карцинома підшлункової залози побудована із мономорфних клітин із овальним ядром, насиченою еозинофільною цитоплазмою, що формують тісно розташовані дрібні ацинарні структури (рис. 16). Такий тип росту робить її дещо схожою на нейроендокринну пухлину. За своїм розміром пухлинні клітини дещо більші ніж клітини нейроендокринної пухлини. Крім того для ацинарноклітинної пухлини не

характерне відкладання амілоїду. При імуногістохімічному дослідженні ацинарноклітинна карцинома характеризується відсутністю експресії хромограніну А, синаптофізину, нейрон-специфічної енолази, CD56. Хоча у частині випадків може відмічатися позитивна експресія деяких з цих маркерів у поодиноких пухлинних клітинах.

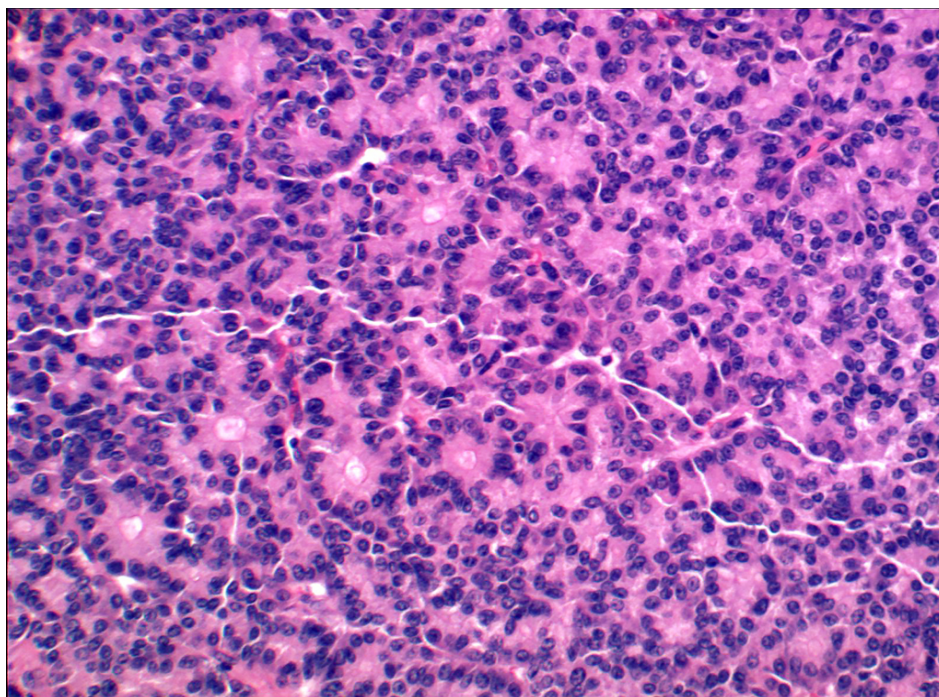


Рис. 5.16. Ацинарноклітинна карцинома підшлункової залози. Фарбування гематоксилін-еозином, x200.

В нашому дослідженні у 2 пацієнтів було діагностовано змішані форми адено-нейроендокринних пухлин. Це достатньо рідкі форми пухлин змішаної будови. В таких ситуаціях у межах однієї пухлини відмічаються компоненти різного походження. При протоково-нейроендокринній карциномі поєднуються компонент протокової аденокарциноми із нейроендокринною пухлиною, при ацинарно-нейроендокринній карциномі – ацинарноклітинний компонент із нейроендокринним. При мікроскопічному дослідженні відмічаються різні компоненти в різних полях зору або два компоненти інтимно змішані між собою в межах одного поля зору (рис. 17). Для встановлення такого діагнозу один з компонентів має складати більше 25% площі пухлини у гістологічному препараті. При імуногістохімічному

дослідженні нейроендокринний компонент буде характеризуватися експресією загальних маркерів нейроендокринного диференціювання, а протоковий або ацинарноклітинний компонент не буде мати експресії цих маркерів. Треба мати на увазі, що протокова аденокарцинома може мати у своєму складі збережені дистрофічно змінені клітини островків Лангерганса, а нейроендокринна пухлина зберігати дистрофічно змінені протоки підшлункової залози. Тому треба дуже ретельно вивчати будови пухлини для встановлення діагнозу змішаної адено-нейроендокринної карциноми.

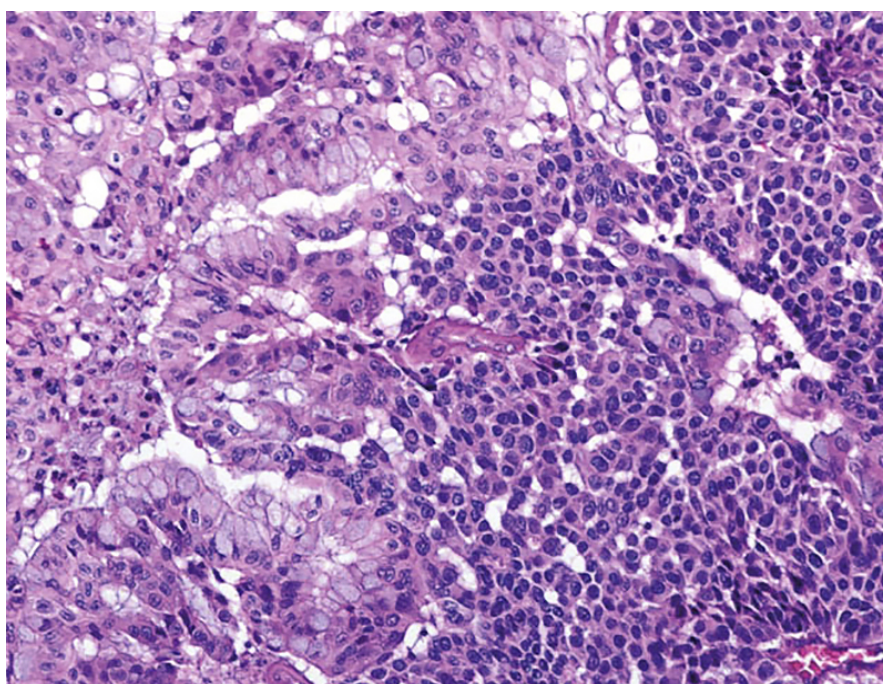


Рис. 5.17. Змішана протоково-нейроендокринна карцинома підшлункової залози. Фарбування гематоксилін-еозином, x200.

5.6. Порівняльний аналіз результатів патоморфологічного дослідження матеріалу пункційної біопсії та операційного матеріалу

В нашій роботі ми спостерігали 8 пацієнтів, у яких на передопераційному етапі була виконана пункційна біопсія пухлини та встановлений діагноз нейроендокринної пухлини ПЗ. Пункцію пухлини у 3 випадках виконували черезшкірно під контролем ультразвукографії та у 5 пацієнтів за допомогою ендосонографії.

Як зазначалося вище у всіх випадках був встановлений діагноз НЕП ПЗ, однак у 5 (62,5%) випадках ми спостерігали відмінності в оцінці ступеня злоякісності пухлини за матеріалами передопераційної пункційної біопсії та резекційного матеріалу за даними імуногістохімічного дослідження. У 2 пацієнтів в нашому дослідженні, за результатами матеріалу пункційної біопсії був встановлений діагноз нейроендокринна пухлина G 1, однак після проведеної операції, за даними імуногістохімічного дослідження резекційного матеріалу, діагноз був змінений на нейроендокринну пухлину G 2. В інших 3 пацієнтів, як при дослідженні пункційного, так і резекційного матеріалу був встановлений діагноз нейроендокринна пухлина G 2, але відмічали різницю в значенні індексу проліферативності Ki 67, що також за даними провідних центрів світу, що займаються лікуванням нейроендокринних пухлин, є достатньо важливим прогностичним фактором. Такі відмінності пов'язані із гетерогенністю будь-якої пухлини, в різних її ділянках можуть існувати субпопуляції пухлинних клітин із відмінними властивостями.

Підводячи підсумки аналізу результатів патоморфологічної діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, слід зазначити: НЕП ПЗ як гормональноактивні, так і нефункціонуючі за своєю морфологічною будовою невідрізняються, експресія при імуногістохімічному дослідженні специфічних гормонів не є показником гормональної активності пухлини, що обумовлено низьким рівнем продукції даних гормонів та відсутністю клінічної картини.

За результатами нашого дослідження, в групі пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами ПЗ переважали доброякісні пухлини з низьким проліферативним індексом та були відсутні нейроендокринні карциноми G3, тоді як в групі нефункціонуючих НЕП ПЗ найбільш чисельну підгрупу склали нейроендокринні пухлини G2 з невизначеним або помірним потенціалом злоякісності та найменшу кількість склали нейроендокринні пухлини G1.

Вивчення експресії клітинами нейроендокринних пухлин соматостатинових рецепторів 2А та 5 типу, довело їхню присутність у більшості пухлин. Однак у 18,7% нейроендокринних пухлин ПЗ в нашому дослідженні, ми не виявили даних рецепторів, що доводить неефективність призначення даних препаратів цим пацієнтам. Тому ми вважаємо призначення біотерапії, препаратами аналогами соматостатину, потребує обов'язкового імуногістохімічного дослідження тканини пухлини для визначення наявності відповідних рецепторів.

Важливим моментом лікування пацієнтів з пухлинами підшлункової залози є точна диференційна діагностика з використанням сучасних імуногістохімічних методів, з метою встановлення правильного діагнозу, що дозволяє визначити оптимальну тактику лікування.

Проведення пункційної біопсії є ефективним та правомірним методом доопераційної діагностики нейроендокринної пухлини, однак є недостатнім для адекватної оцінки морфологічної структури та імуногістохімічних даних пухлини, а його результат не може бути єдиним фактором оцінки для відмови або відкладення хірургічного лікування.

Використання сучасних патоморфологічних методів обстеження покращує рівень діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, що дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА НАЙБЛИЖЧИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

6.1. Загальна характеристика післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

В нашому дослідженні у 154 пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, ми виконали 163 оперативних втручання. 2 (1,3%) пацієнтів з діагнозом органічний гіперінсулінізм від запропонованого оперативного втручання відмовились. У 4 (6,4%) пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ та 5 (5,4%) пацієнтів з нефункціонуючими пухлинами за період дослідження було виконано два та більше оперативних втручання з приводу основного захворювання.

Оперативні втручання на підшлунковій залозі супроводжуються високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень, що обумовлено анатомічною будовою підшлункової залози та високою травматичністю даних втручань.

З метою визначення оптимальної тактики лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози та оцінки ефективності запропонованих методів діагностики та лікування даних пацієнтів, нами проаналізовано частоту та характер ранніх післяопераційних ускладнень у хворих основної групи, що були проліковані за запропонованим діагностично-лікувальним алгоритмом та пацієнтів групи порівняння.

Техніка виконання оперативних втручань на підшлунковій залозі при гормональноактивних та нефункціонуючих НЕП ПЗ не має принципової різниці, однак за результатами нашого дослідження та за даними досліджень результатів оперативних втручань при всій онкологічній патології підшлункової залози, принципова відмінність, як в техніці виконання, так і в

кількісному та якісному складі ранніх післяопераційних ускладнень існує між резекційними та органозберігаючими операціями на підшлунковій залозі. Ми провели порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень у пацієнтів з органозберігаючими (енуклеація пухлини, локальна резекція ПЗ, центральна резекція ПЗ) та резекційними (ПДР, дистальна резекція ПЗ, тотальна панкреатектомія) оперативними втручаннями на підшлунковій залозі виконаними з приводу нейроендокринних пухлин та визначили найбільш вагомі фактори впливу на виникнення та важкість післяопераційних ускладнень. На основі даного дослідження був розроблений алгоритм вибору оптимального методу хірургічного втручання у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що дозволило максимально знизити виникнення різних видів післяопераційних ускладнень.

За результатами аналізу даних хірургічного лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, ми визначили, що за період дослідження зі 163 виконаних оперативних втручань, операції на підшлунковій залозі склали 87,1% (138 операцій). В основній групі 100 (93,4%) операцій, в групі порівняння 38 (80,8%) операцій. В основній групі серед оперативних втручань не на ПЗ переважали резекції печінки – 7 (6,5%) пацієнтів, тоді як в групі порівняння, паліативні та експлоративні оперативні втручання, також 7 (14,9%) пацієнтів. Але ці пацієнти в дане дослідження включені не були.

З метою оцінки ефективності та безпечності оперативних втручань, на основі аналізу ранніх післяопераційних ускладнень, пацієнти основної та групи порівняння були поділені згідно виду перенесених оперативних втручань, органозберігаючих та резекційних.

В таблиці 6.1 представлена характеристика ранніх хірургічних післяопераційних ускладнень у пацієнтів, що перенесли операції на підшлунковій залозі з приводу НЕП ПЗ. Слід зазначити, що кількість ускладнень в даній таблиці перевищує кількість пацієнтів у яких спостерігали післяопераційні ускладнення, це обумовлено наявністю у 9

(9,0%) пацієнтів основної групи та у 6 (15,8%) групи порівняння поєднаних післяопераційних ускладнень. Однак з метою достовірної оцінки впливу різних факторів на конкретне ускладнення та розробки оптимальних методів їх профілактики, ми виділили в нашому дослідженні, кожне ускладнення окремо.

В нашому дослідженні ми спостерігали наявність ранніх післяопераційних ускладнень у 15 (15,0%) пацієнтів основної групи та у 14 (36,8%) пацієнтів групи порівняння. Найбільш частим післяопераційним ускладненням у всіх пацієнтів включених в наше дослідження (як основної так і групи порівняння) була зовнішня панкреатична нориця. Важкість даного ускладнення ми оцінювали за загальноприйнятою класифікацією розробленою міжнародною групою дослідження панкреатичної нориці (International study group of pancreatic fistula), що розподіляє пацієнтів згідно важкості зовнішньої панкреатичної нориці на 3 ступеня [324].

Зовнішню панкреатичну норицю ми спостерігали у 12 (11,5%) пацієнтів основної групи, при органозберігаючих операціях у 7 (18,4%) хворих та у 5 (8,1%) при резекційних операціях. В групі порівняння дане ускладнення було діагностовано у 11 (28,9%) пацієнтів (7 (38,9%) - при органозберігаючих операціях, 4 (20,0%) при резекціях підшлункової залози).

Розподіл пацієнтів за ступенем важкості зовнішньої панкреатичної нориці представлений на рис. 6.1. За цією класифікацією у всіх підгрупах переважали пацієнти з легким ступенем важкості зовнішньої панкреатичної нориці, що самостійно закривалася на протязі 3-х тижнів з моменту операції, не потребувала будь-яких додаткових хірургічних втручань чи корекції медикаментозного лікування, а також не впливала на тривалість госпіталізації.

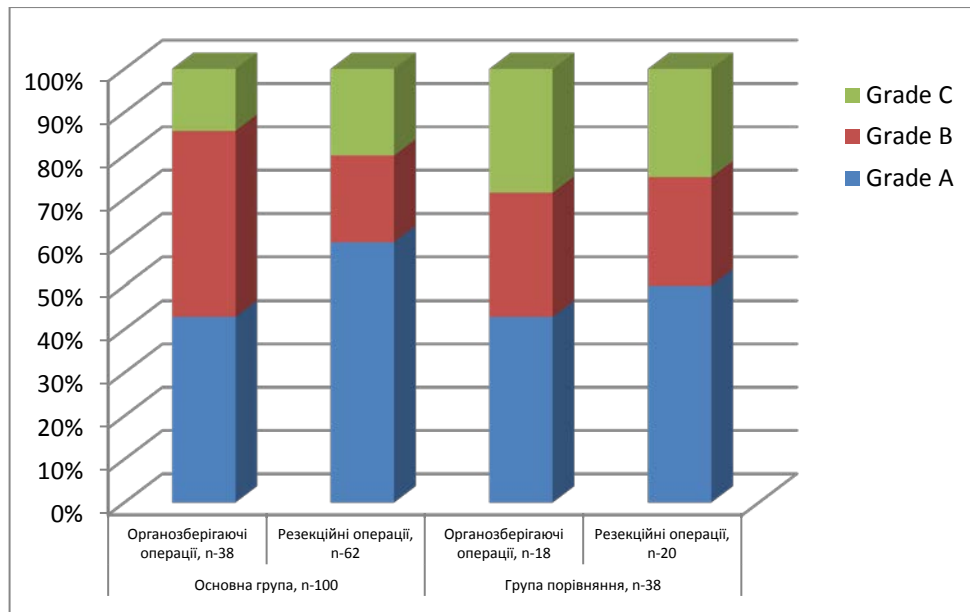


Рис. 6.1. Ступінь важкості зовнішньої панкреатичної нориці.

При органозберігаючих оперативних втручаннях на підшлунковій залозі зовнішня панкреатична нориця легкого ступеня (Grade A) була діагностована у 3 (7,9%) пацієнтів основної групи та у 3 (16,7%) хворих групи порівняння, нориця середнього ступеня важкості (Grade B) виявлена у 3 (7,9%) пацієнтів основної та 2 (11,1%) – групи порівняння. Дані пацієнти потребували продовження антибіотикотерапії понад стандартний термін та місцеву санацію розчинами антисептиків через зовнішні дренажі, з метою санації гнійно-панкреатичної фістули та профілактики генералізації інфекції. Зовнішня панкреатична нориця важкого ступеню (Grade C) при органозберігаючих операціях, в основній групі була виявлена у 1 (2,6%) пацієнта та у 2 (11,1%) в групі порівняння. Всі пацієнти з зовнішньою панкреатичною норицею важкого ступеня (Grade C) мали поєднані ускладнення та потребували додаткових хірургічних втручань, що значно подовжувало термін перебування пацієнтів в стаціонарі.

Резекційні оперативні втручання характеризувалися дещо нижчим рівнем виникнення післяопераційної нориці по відношенню до органозберігаючих оперативних втручань. При даних операціях, ми також в обох групах пацієнтів відмічали перевагу зовнішньої панкреатичної нориці

легкого ступеню важкості. Так норицю Grade A ми спостерігали у 3 (4,8%) пацієнтів основної групи та 2 (10,0%) – групи порівняння, Grade B – у 1 (1,6%) пацієнти основної групи та 1 (5,0%) в групі порівняння, Grade C – також по одному випадку (1,5%) та (5,0%) відповідно. При резекційних оперативних втручаннях на підшлунковій залозі з приводу НЕП ПЗ нориця важкого ступеню, як і при органозберігаючих оперативних втручаннях, була асоційована з іншими ускладненнями, що значно погіршувало післяопераційний перебіг та потребувало додаткових хірургічних втручань, з метою корекції.

Гострий післяопераційний панкреатит пов'язаний з реакцією ПЗ на операційну травму, як на етапі мобілізації підшлункової залози та виділення пухлини, так і при резекції залози. Критеріями встановлення даного діагнозу вважаємо сукупність клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження, підвищення рівня амілази в сироватці крові пацієнта понад в 3 рази вище від норми більше ніж на протязі 3 діб після оперативного втручання, клінічні ознаки (відсутня або досить в'яла перистальтика кишечника на 3 добу та в подальшому, наявність гастростазу), виражений набряк підшлункової залози, навколишніх тканин та наявність вільної рідини в черевній порожнині за даними інструментальних досліджень (УЗД, МСКТ). Дане ускладнення ми спостерігали у 3 (2,9%) пацієнтів основної групи та у 3 (7,9%) хворих групи порівняння. Слід зауважити, що за результатами проведеного нами дослідження достовірної різниці виникнення даного ускладнення у пацієнтів з резекційними оперативними втручаннями та органозберігаючими операціями на підшлунковій залозі не виявлено. Однак при неадекватному лікуванні гострого післяопераційного панкреатиту, в подальшому до нього може приєднатися ряд інших ускладнень, що є негативним фактором прогнозу перебігу післяопераційного періоду.

Досить часто діагноз гострий післяопераційний панкреатит встановлюється помилково, лише за результатами підвищення рівня амілази в сироватці крові у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді. Однак

тимчасове підвищення даного показника виникає у більшості пацієнтів при операціях на ПЗ, що обумовлено інтраопераційною травмою останньої, не потребує додаткового лікування та в більшості випадків зникає на протязі 3-х діб після операційного втручання.

В нашому дослідженні ми провели порівняльний аналіз гіперамілаземії в ранньому післяопераційному періоді при різних типах оперативних втручань, що дозволило в подальшому визначити вплив даного показника на виникнення післяопераційних ускладнень.

Так на першу добу післяопераційного періоду гіперамілаземія відмічена нами у 45 (45,0%) пацієнтів основної групи (36,8% – органозберігаючі операції та 43,1% – резекційні) та у 24 (63,2%) – групи порівняння (61,1% – органозберігаючі операції та 65,0% – резекційні). Середній рівень амілази в сироватці крові в першу добу післяопераційного періоду складав $142,4 \pm 31,4$ мОд/л при органозберігаючих операціях в обох групах та $164,8 \pm 27,1$ мОд/л при резекційних операціях. На третю добу післяопераційного періоду ми спостерігали значне зниження рівня амілази в сироватці крові у більшості пацієнтів, залишкова гіперамілаземія відмічена лише у 9 (9,0%) хворих основної групи та 6 (15,8%) пацієнтів групи порівняння, при цьому середній рівень амілази був в межах норми та становив $67,6 \pm 18,5$ мОд/л при органозберігаючих операціях та $78,6 \pm 14,7$ мОд/л при резекційних. Гіперамілаземія, що була виявлена на п'яту добу післяопераційного періоду у всіх пацієнтів, як основної, так і контрольної групи була асоційована з гострим післяопераційним панкреатитом (3 (2,9%) – основна група та 3 (7,9%) – група порівняння), а середній рівень амілази в сироватці крові становив $47,8 \pm 13,7$ мОд/л та не мав суттєвої різниці у пацієнтів різних груп.

Таким чином післяопераційна гіперамілаземія в більшості випадків носить тимчасовий доброякісний характер, не є ознакою гострого панкреатиту та не потребує додаткового лікування.

Гостра внутрішньочеревна кровотеча є найбільш загрозовим післяопераційним ускладненням, що супроводжується високим рівнем летальності. Причиною виникнення даного ускладнення, в нашому дослідженні, була арозія судини, що виникла на фоні функціонування панкреатичної нориці в ранньому післяопераційному періоді. Гостра внутрішньочеревна кровотеча виникла у 3 (2,9%) пацієнтів основної групи (1(2,6%) - органозберігаючи операції, резекційні – 2 (3,2%)) та у 3 (7,9%) пацієнтів групи порівняння (органозберігаючи операції – 1 (5,6%), резекційні – 2 (10,0%)). Четверо пацієнтів (по 2 з кожної групи) з внутрішньочеревними кровотечами були прооперовані в терміновому порядку. Під час операції було виконано ушивання арозованої судини та у 2 пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції виконали відокремлення панкреатосюноанастомозу та зовнішнє дренажування головної панкреатичної протоки. В подальшому у 1 пацієнта основної групи та у 1 пацієнта групи порівняння повторно виникла внутрішньочеревна кровотеча, в обох випадках була виконана термінова селективна артеріографія судин черевного стовбуру та верхньої брижової артерії та виконана емболізація судини, що кровоточила. В одному випадку дане втручання було ефективне, кровотеча не повторювалась, пацієнт після закриття зовнішньої панкреатичної нориці виписаний зі стаціонару. В іншому випадку кровотеча, що виникла з культі шлунково-дванадцятипалою артерії періодично повторювалась внаслідок функціонування зовнішньої панкреатичної нориці та подальшої арозії судини. В даному випадку при появі ознак кровотечі ми 2 рази виконували едоваскулярну емболізацію кукси шлунково-дванадцятипалої артерії (рис. 6.2).

Однак з часом у пацієнта сформувалася хибна аневризма правої печінкової артерії, з якої періодично виникала внутрішньочеревна кровотеча. Хворому виконали суперселективну емболізацію правої печінкової артерії, що дозволило уникнути подальших рецидивів кровотечі. Пацієнт був виписаний на амбулаторне лікування.

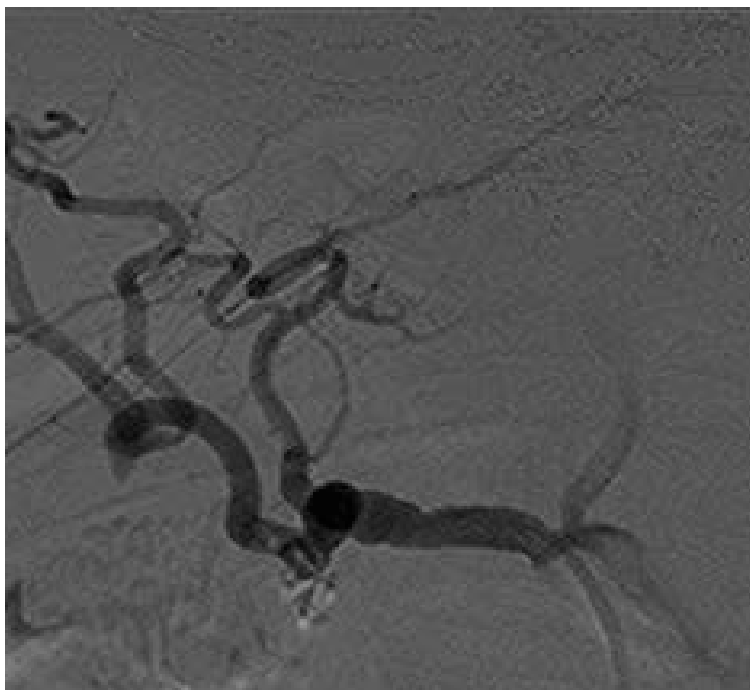


Рис. 6.2. Ангіографія. Селективна емболізація кукси гастродуоденальної артерії.

У двох пацієнтів (по одному з кожної групи) з внутрішньочеревною кровотечею повторних оперативних втручань вдалося уникнути. У 1 пацієнта основної групи при появі ознак кровотечі в екстреному порядку виконали селективну ангіографію з емболізацією судини, що кровоточила. Та у одного пацієнта групи порівняння кровотечу зупинили консервативними методами.

Шлунково-кишкова кровотеча в нашому дослідженні виникла в 1 (1,0%) пацієнта після органозберігаючої операції в основній групі, та у 1 (5,0%) після резекційної операції в групі порівняння, причиною кровотечі була гостра виразка ДПК. Кровотечу було зупинено консервативними методами.

У 2 (1,9%) пацієнтів в основній та у 1 (2,6%) пацієнта групи порівняння в післяопераційному періоді виник абсцес черевної порожнини, причиною у всіх пацієнтів було підтікання панкреатичного соку з резекційної поверхні підшлункової залози, що було обумовлено неефективним дрениванням назовні. У всіх цих випадках виконували черезшкірні втручання під контролем ультрасонографії, у 1 пацієнтів виконали пункцію та санацію

порожнини абсцесу, у 2 хворих пункції були неефективні, виконали черезшкірне дронування порожнини абсцесу з наступною санацією розчинами антисептиків. Оперативні втручання з приводу даного ускладнення не виконували.

Післяопераційний гастростаз діагностовано у 2 (1,9%) пацієнтів основної групи та у 1 (2,6%) хворого групи порівняння (всі пацієнти після резекційних операцій на ПЗ). Причиною даного ускладнення був післяопераційний панкреатит та запальний інфільтрат в зоні оперативного втручання. В лікуванні цього ускладнення важливу роль відіграло тривале збереження, протягом 5–14 діб, зонду для ентерального харчування в тонкому кишечнику та зонду для декомпресії шлунка, проведення адекватного ентерального та парентерального харчування, застосування препаратів для стимуляції моторики шлунка, у всіх випадках гастростаз був ліквідований консервативним шляхом. За даними попередніх наших досліджень, техніка виконання панкреатодуоденальної резекції не впливає на частоту виникнення гастростазу.

У 1 (1,0%) пацієнта основної групи також після дистальної резекції ПЗ зі спленектомією було діагностовано внутрішньочеревну гематому. Виконано черезшкірну пункцію та санацію гематоми під контролем ультрасонографії.

Проаналізувавши частоту та характер післяопераційних ускладнень в основній групі та групі порівняння у пацієнтів після резекційних та органозберігаючих оперативних втручань на підшлунковій залозі у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами, ми визначили, що за характером ускладнень обидві групи є репрезентативні. Загальна частота післяопераційних хірургічних ускладнень в залежності від характеру оперативного втручання представлена в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Загальна частота післяопераційних хірургічних ускладнень

Характер оперативного втручання	Група дослідження		P
	Основна група, N=100	Група порівняння, N=38	
Органозберігаючі 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%)	$z=2,81$; $p=0,006^*$

Використовуючи метод порівняння пропорцій, нами виявлена статистично значима різниця за частотою післяопераційних ускладнень в основній та контрольній групах. Встановлено статистично значиме зниження загальної частоти ускладнень у пацієнтів з НЕП ПЗ, з 36,8% в групі порівняння до 15,0% в основній групі ($p=0,006$). За даними аналізу зниження частоти ускладнень виявляється, як при резекційних оперативних втручаннях з 30,0% в групі порівняння до 11,3% в основній групі ($p=0,048$), так і при органозберігаючих операціях з дещо меншою різницею з 44,4% до 21,0% відповідно ($p=0,078$).

Порівняльний аналіз показників післяопераційних ускладнень в залежності від виду оперативного втручання (органозберігаючі чи резекційні операції) вказує на достовірно вищі показники при органозберігаючих операціях, як в основній, так і в контрольній групі, що на наш погляд обумовлено більшою травмою підшлункової залози під час операції, та як наслідок, виникненням гострого післяопераційного панкреатиту, не завжди точною інтраопераційною діагностикою часткового пошкодження головної панкреатичної протоки, виконанням резекцій ПЗ не в межах анатомічних відділів останньої, що в свою чергу значно підвищує ризик виникнення в післяопераційному періоді зовнішньої панкреатичної нориці.

Важливим досягненням нашої роботи є зниження кількості поєднаних післяопераційних ускладнень в основній групі з 15,8% до 9,0%, що є найбільш важкими, значно підвищують тривалість та вартість лікування, а також є основною причиною летальності.

6.2. Прогноз та профілактика післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

З метою зменшення кількості післяопераційних ускладнень та розробки оптимальних методів їх профілактики ми провели універсальний та мультивариантний аналіз прогностичних факторів впливу на виникнення післяопераційних хірургічних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, в залежності від характеру виконаних оперативних втручань. Це дозволило визначити найбільш вагомні фактори, що мають повноцінну прогностичну значимість для перебігу післяопераційного періоду та виникнення післяопераційних ускладнень.

Загальними вихідними показниками аналізу для органозберігаючих та резекційних оперативних втручань були: стать пацієнта, вік, розмір пухлини, гормональний статус пухлини, локалізація пухлини, інтраопераційна крововтрата та щільність підшлункової залози, що була оцінена за результатами тактильної чутливості хірурга. Специфічними показниками для органозберігаючих операцій було відстань розташування пухлини від головної панкреатичної протоки, що була оцінена за даними інструментальних методів обстеження (УЗД, МСКТ, ЕУС, ІОУС), тоді, як для резекційних операцій: діаметр головної панкреатичної протоки та судинна реконструкція.

Результативним фактором оцінки достовірності обраних критеріїв ми вважали наявність післяопераційних ускладнень. Результати проведеного універсального та мультивариантного аналізу оцінки прогностичних факторів на виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів після

органозберігаючих операцій на підшлунковій залозі представлено в таблиці 6.3 та на рис. 6.3.

Таблиця 6.3

Аналіз оцінки прогностичних факторів на виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з НЕП ПЗ при органозберігаючих операціях на ПЗ

Параметри	Наявні ускладнення (n-16)	Відсутні ускладнення (n-40)	P	Відношення шансів OR(95%ДІ)
Стать				
Ч	7 (43,8%)	9 (56,3%)	0,132	2,68 (0,78-9,22)
Ж	9 (22,5%)	31 (77,5%)		
Вік				
>55	12 (52,2%)	11 (47,8%)	0,003*	7,91 (2,1-29,8)*
≤55	4 (12,1%)	29 (87,9%)		
Розмір пухлини				
≥2 см	10 (38,5%)	16 (61,5%)	0,137	2,5 (0,76-8,25)
<2 см	6 (20%)	24 (80%)		
Гормональний статус				
Нефункціонуюча	6 (35,3%)	11 (64,7%)	0,464	1,58 (0,46-5,3)
Гормональноактивна	10 (25,6%)	29 (74,4%)		
Локалізація пухлини				
Головка (гачкоподібний відросток) ПЗ	11 (47,8%)	12 (52,2%)	0,014*	5,13 (1,46-18,0)*
Інші відділи	5 (15,2%)	28 (84,8%)		
Відстань пухлини від ГПП				
<3 мм	13 (59,1%)	9 (40,9%)	0,0005*	14,9 (3,47-64,2)*
≥3 мм	3 (8,8%)	31 (91,2%)		
Крововтрата				
≥500 мл	11 (44%)	14 (56%)	0,028*	4,1 (1,18-14,13)*
<500 мл	5 (16,1%)	26 (83,9%)		
Щільність ПЗ				
Тверда	7 (31,8%)	15 (68,2%)	0,671	1,3 (0,40-4,21)
М'яка	9 (26,5%)	25 (73,5%)		

Примітка. * - статистично значима оцінка залежності частоти виникнення післяопераційних ускладнень від характеристик досліджуваних параметрів ($p < 0,05$).

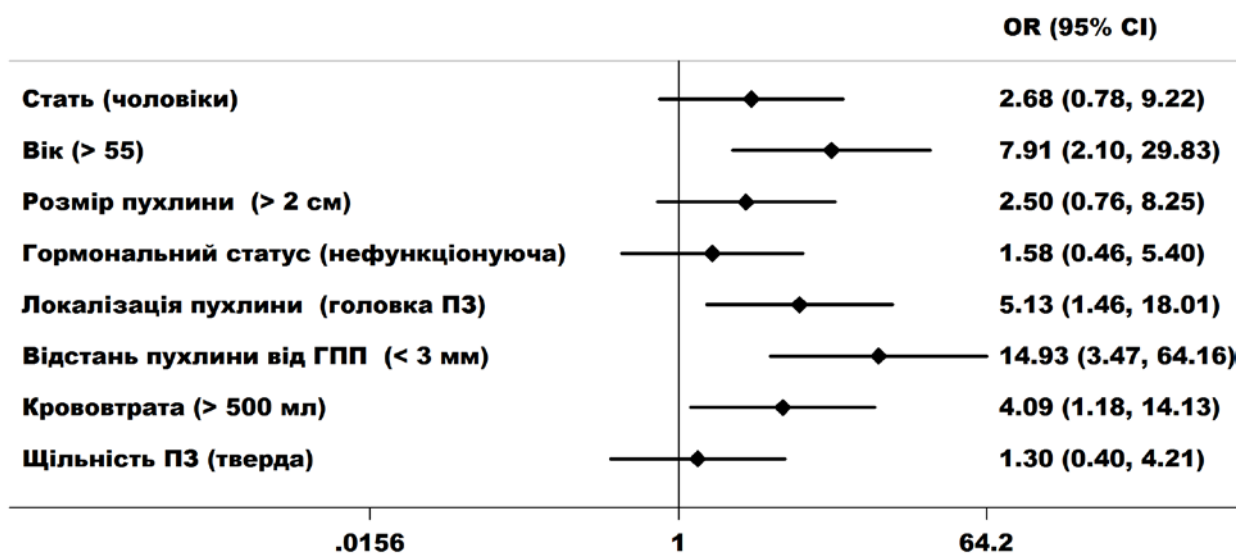


Рис. 6.3. Графік прогностичної оцінки окремих факторів впливу на виникнення післяопераційних ускладнень при органозберігаючих операціях.

Результати проведеного аналізу частоти виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з НЕП ПЗ при органозберігаючих операціях на ПЗ залежно від характеристик досліджуваних параметрів свідчать, що найбільш статистично значимим фактором, що впливає на виникнення ускладнень в даній групі є відстань пухлини від головної панкреатичної протоки. Так при відстані пухлини від ГПП менше 3 мм, ризик розвитку післяопераційних ускладнень при виконанні органозберігаючих операцій зростає у 14,9 раз (Odds ratio (OR)=14,9 (3,47-64,2), $p=0,0005$). Наступним вагомим прогностичним фактором є вік пацієнта, у хворих старше 55 років у 7,9 раз зростає вірогідність виникнення післяопераційних ускладнень у порівнянні з молодшою групою (OR=7,9 (2,1-29,8), $p=0,003$). Також статистично значимо, але в меншому ступені підвищується ризик ускладнень при локалізації пухлини в головці ПЗ – у 5,13 рази (OR=5,13 (1,46-18,0), $p=0,014$) та при інтраопераційній крововтраті понад 500 мл – у 4,1 рази (OR = 4,1 (1,18-14,13), $p=0,028$). За іншими досліджуваними параметрами, не виявлено статистично значимої залежності, проте їх характеристики також потрібно враховувати,

тому, що ми також відмічали при їх оцінці тенденцію до підвищеного ризику ускладнень у пацієнтів після органозберігаючих операцій на ПЗ.

Аналогічний аналіз оцінки прогностичних факторів на виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ, ми провели в групі пацієнтів з резекційними операціями, що представлено в таблиці 6.4 та на рис. 6.4.

При оцінці результатів багатофакторного аналізу частоти виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з НЕП ПЗ при резекційних операціях на ПЗ ми визначили, що м'яка щільність підшлункової залози є найбільш впливовим фактором, який збільшує кількість виникнення післяопераційних ускладнень у 8,56 раз (OR=8,56 (1,76-41,63), $p=0,003$). Наступним вагомим прогностичним фактором є інтраопераційна крововтрата понад 500 мл, що збільшує ризик виникнення ускладнень у 6,38 рази (OR=6,38 (1,75-23,27), $p=0,004$), а також, як і при органозберігаючих операціях відмічено статистично значимий вплив віку пацієнта, у хворих старше 55 років у 3,72 рази (OR=3,72 (1,04-13,3), $p=0,040$). В той же час, діаметр загальної панкреатичної протоки, що є важливим фактором прогнозу ризику виникнення післяопераційних ускладнень при виконанні панкреатодуоденальних резекцій, в нашому дослідженні не мав суттєвого впливу, що ми пояснюємо в першу чергу значною перевагою дистальних резекцій ПЗ в групі резекційних операцій у пацієнтів з НЕП ПЗ.

Таблиця 6.4

Аналіз оцінки прогностичних факторів на виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з НЕП ПЗ при резекційних операціях на ПЗ

Параметри	Наявні ускладнення (n-13)	Відсутні ускладнення (n-69)	P	Відношення шансів OR(95%ДІ)
Стать				
Ч	5 (15,6%)	27 (84,4%)	0,962	0,97 (0,29-3,28)
Ж	8 (16,0%)	42 (84,0%)		
Вік				
>55	9 (25,7%)	26 (74,3%)	0,040*	3,72 (1,04-13,3)*
≤55	4 (8,5%)	43 (91,5%)		
Розмір пухлини				
<2 см	5 (19,2%)	21 (80,8%)	0,577	1,43 (0,42-4,88)
≥2 см	8 (14,3%)	48 (85,7%)		
Гормональний статус				
Гормональноактивна	5 (31,6%)	14 (68,4%)	0,154	2,46 (0,70-8,67)
Нефункціонуюча	8 (11,1%)	55 (88,9%)		
Локалізація пухлини				
Головка (гачкоподібний відросток) ПЗ	5 (18,5%)	22 (81,5%)	0,645	1,34 (0,39-4,55)
Інші відділи	8 (14,5%)	47 (85,5%)		
Діаметр ГПП				
≤3 мм	6 (19,4%)	25 (80,6%)	0,498	1,51 (0,46-4,99)
>3 мм	7 (13,7%)	44 (86,3%)		
Крововтрата				
≥500 мл	9 (33,3%)	18 (66,7%)	0,004*	6,38 (1,75-23,27)*
<500 мл	4 (7,3%)	51 (92,7%)		
Судинна реконструкція				
Так	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0,335	2,33 (0,40-13,53)
Ні	11 (14,7%)	64 (85,3%)		
Щільність ПЗ				
М'яка	11 (21,3%)	27 (78,7%)	0,003*	8,56 (1,76-41,63)*
Тверда	2 (8,6%)	42 (91,4%)		

Примітка. * - статистично значима оцінка залежності частоти виникнення післяопераційних ускладнень від характеристик досліджуваних параметрів (p<0,05).

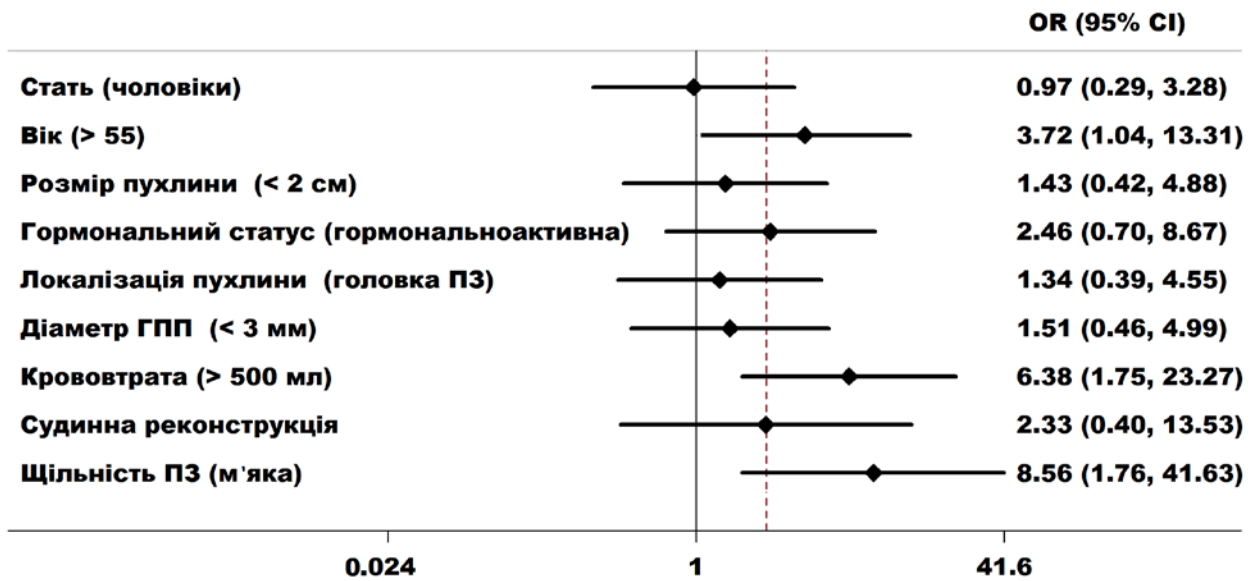


Рис. 6.4. Графік прогностичної оцінки окремих факторів впливу на виникнення післяопераційних ускладнень, у пацієнтів при резекційних операціях.

Гормональна активність пухлини також не мала суттєвого впливу на виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів при органозберігаючих та резекційних оперативних втручаннях.

6.3. Методи профілактики та лікування післяопераційних ускладнень у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози

В післяопераційному періоді пацієнти отримували консервативне лікування направлене на профілактику виникнення післяопераційних ускладнень, підтримку гомеостазу організму, зменшення дії факторів післяопераційного стресу, симптоматичне лікування та лікування супутньої патології. Комплекс даних заходів є надзвичайно важливим в профілактиці виникнення післяопераційних ускладнень. Об'єм заходів післяопераційного лікування залежав від об'єму оперативного втручання, загального стану

пацієнта, наявності та важкості супутньої патології та прогнозу ризику виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів основної групи.

З метою профілактики гнійно-септичних ускладнень, всім пацієнтам після операцій на ПЗ з приводу нейроендокринних пухлин призначали антибактеріальні препарати, в ранньому післяопераційному періоді перевагу віддавали антибіотикам цефалоспоринового ряду (1, 3 покоління), що довели свою ефективність при низькій токсичній дії на організм та економічній доцільності (відносно невисока собівартість курсу лікування), тривалість курсу антибіотикопрофілактики складала в середньому 5 днів. В подальшому при потребі продовжити лікування, антибактеріальні препарати призначали згідно даних бактеріологічних досліджень та чутливості мікрофлори.

Важливим моментом профілактики виникнення ранніх післяопераційних ускладнень, як при резекційних, так і при органозберігаючих операціях на ПЗ з приводу нейроендокринних пухлин, є призначення в ранньому післяопераційному періоді препаратів аналогів соматостатину, що зменшують секрецію підшлункової залози та, як наслідок ризик виникнення післяопераційного панкреатиту. Однак слід зауважити, що попередніми дослідженнями, виконаними в нашій клініці, доведено, що дані препарати достовірно не впливають на частоту виникнення недостатності панкреатоєюноанастомозу у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції. Тривалість курсу лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози в ранньому післяопераційному періоді препаратами аналогами соматостатину, базувалася на лабораторних даних рівня амілази сироватки крові та складала від 1 до 3 діб. Покази до призначення даних препаратів у пацієнтів з НЕП ПЗ, оцінювали індивідуально, в залежності від виду проведеної операції, інтраопераційних даних та даних післяопераційного лабораторного обстеження. Призначення препаратів аналогів соматостатину, у пацієнтів з зовнішньою панкреатичною норицею в післяопераційному періоді, не проводили, внаслідок відсутності

ефективності даного лікування, що також доведено, як нашими попередніми дослідженнями, так і даними інших авторів.

При виникненні зовнішньої панкреатичної нориці в післяопераційному періоді, у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, важливим фактором успішного та менш тривалого лікування була адекватна санація нориці розчинами антисептиків.

Важливою задачею нашого дослідження була розробка оптимальних методів профілактики виникнення післяопераційних ускладнень, основою на результатах багатфакторного аналізу прогностичних факторів ризику виникнення даних ускладнень.

З метою зменшення кількості інтраопераційної крововтрати та покращення перебігу післяопераційного періоду, ми розробили та впровадили в практику метод виконання панкреатодуоденальної резекції, що дозволяє зменшити інтраопераційну крововтрату, за рахунок прошивання зв'язки гачкоподібного відростку ПЗ на заключному етапі видалення панкреатодуоденального комплексу, 2-3 П-образними шва (Патент на корисну модель № 109860, від 12.09.2016). Даний технічний прийом дозволяє зменшити інтраопераційну крововтрату з цієї ділянки, прискорити виконання даного етапу операції та уникнути можливої інтраопераційної та післяопераційної кровотечі з даної ділянки. За запропонованим способом ми виконали панкреатодуоденальні резекції у 4 пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. У всіх випадках ми спостерігали мінімальну крововтрату при видаленні панкреатодуоденального комплексу, зменшення тривалості оперативного втручання та відмову від інтраопераційної гемотрансфузії, і як наслідок зниження кількості післяопераційних ускладнень (рис. 6.5).

З метою попередження виникнення арозивної кровотечі з кукси шлунково-дванадцятипалої артерії та загальної печінкової артерії в післяопераційному періоді, внаслідок функціонування панкреатичної нориці, нами запропоновано спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції, що

включає видалення панкреатодуоденального комплексу, почергове формування панкреатоєюно-, гепатикоєюно- та гастроентероанастомозу, після чого куксу шлунково-дванадцятипалої артерії та безпосередньо загальну печінкову артерію укривають частиною великого сальника (Патент на корисну модель №80026, від 13.05.2013).

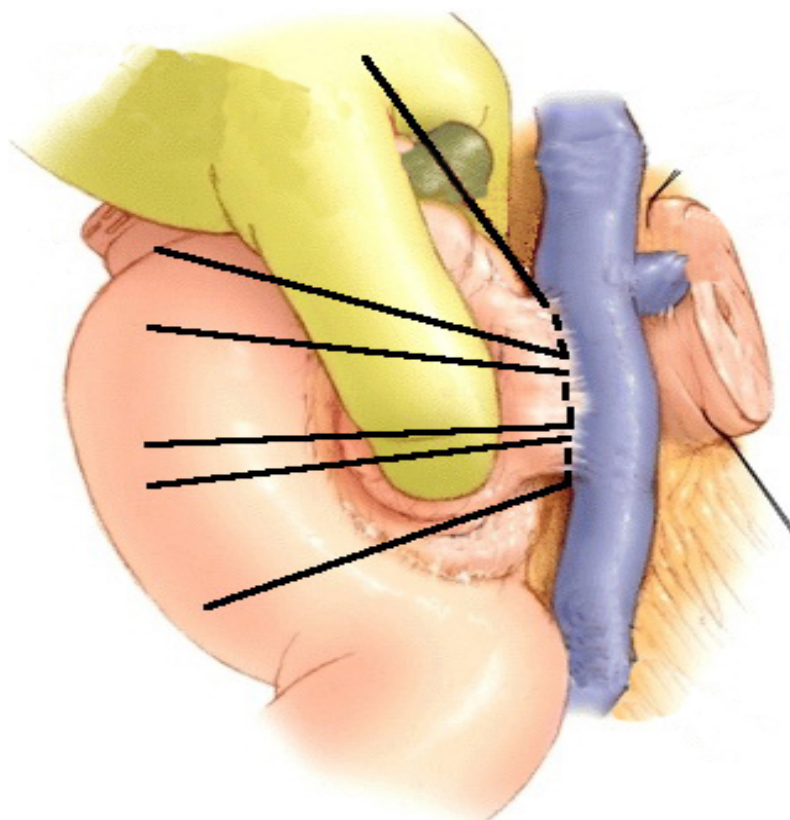


Рис. 6.5. Схема виконання панкреатодуоденальної резекції за запропонованим способом.

Зважаючи, що найбільш частим ускладненням операцій на підшлунковій залозі є панкреатична нориця, яка виникає внаслідок недостатності панкреатоєюноанастомозу, що доводять результати нашої роботи та підтверджено даними сучасних досліджень. Ми розробили новий спосіб формування панкреатоєюноанастомозу, який формують наступним чином, на відстані 2-3 см від кукси тонкої кишки між нижнім краєм кукси підшлункової залози та серозною оболонкою тонкою кишки, на 1-1,5 см вище брижового краю, накладають 7 окремих вузлових швів ниткою Prolen № 5-0, далі напроти кукси загальної панкреатичної протоки формують отвір

в стінці кишки, на 1-1,5 см більше ніж діаметр протоки. Ниткою PDS 5-0 накладають три шви на задню частину анастомозу через просвіт кишки та протоки підшлункової залози, додатково накладають два шви через просвіт кишки та паренхіму підшлункової залози відступивши 3-5 мм від загальної панкреатичної протоки та ще два шви між серозно-м'язовим шаром кишки відступивши 3-5 мм назовні від отвору кишки та паренхімою підшлункової залози назовні від останніх швів. Аналогічним чином формують передню частину анастомозу та передній ряд швів між серозною оболонкою тонкої кишки та підшлунковою залозою (Патент на корисну модель №109615, від 25.08.2016) (рис. 6.6).

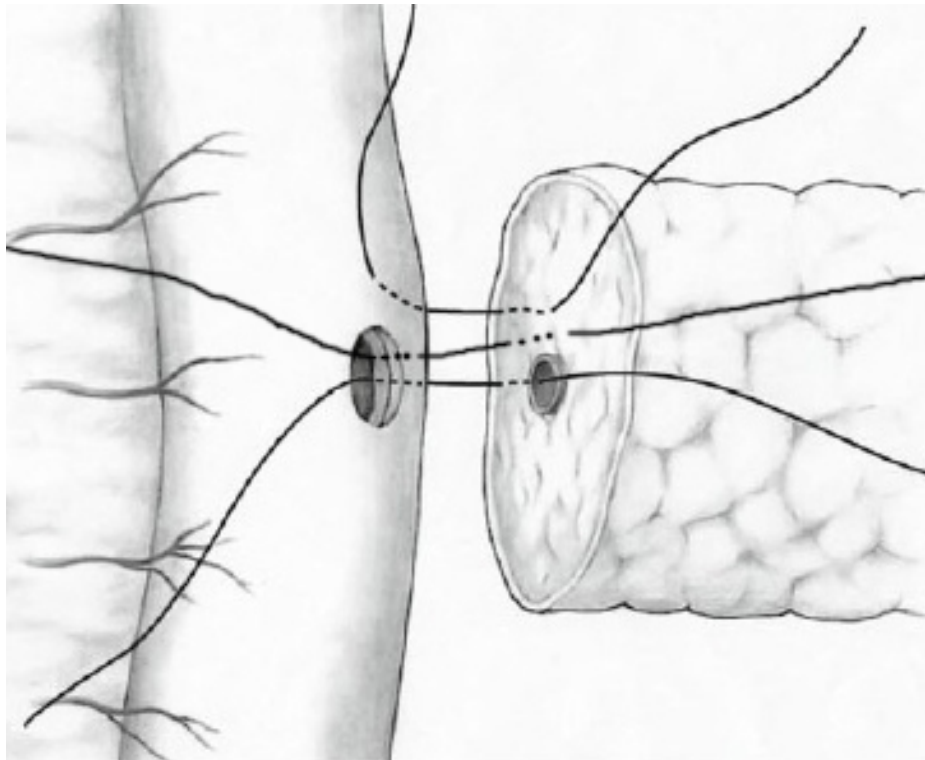


Рис. 6.6. Схема формування панкреатоєюноанастомозу.

За запропонованим способом прооперовано 12 пацієнтів, в жодному випадку в післяопераційному періоді ми не спостерігали недостатності панкреатоєюноанастомозу та панкреатичної нориці.

Таким чином проведене дослідження найближчих результатів хірургічного лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, вказує на відсутність специфічних особливостей

частоти та якісного складу післяопераційних ускладнень в порівнянні з усією онкологічною патологією підшлункової залози. При органозберігаючих оперативних втручаннях на ПЗ, кількість післяопераційних ускладнень дещо більша, ніж при стандартних резекція ПЗ, однак в більшості випадків це не потребує додаткових лікувальних заходів та не погіршує результати лікування. На основі проведеного багатofакторного аналізу визначені основні критерії ризику виникнення ускладнень, що дозволило визначити оптимальну хірургічну тактику та розробити методи профілактики. Використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози дозволило достовірно зменшити загальну кількість післяопераційних ускладнень.

РОЗДІЛ 7

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

В роботі оцінені віддалені результати лікування 106 хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що склало 68,8% від усіх пацієнтів включених в наше дослідження. Вихідними показниками оцінки віддалених результатів лікування були загальна виживаність пацієнтів в різні терміни після оперативного лікування та безрецидивна виживаність. Середній термін оцінки віддалених результатів склав у пацієнтів з гормональноактивними пухлинами підшлункової залози 43,2 (6-118) міс., в групі з нефункціонуючими НЕП ПЗ – 37,4 (7-110) міс. Максимальний термін спостереження в першій групі був відмічений у пацієнтки з інсулінпродукуючою пухлиною підшлункової залози, яка була прооперована в 2004 році (118 міс.), виконана енуклеація інсуліноми, пацієнтка регулярно проходить обстеження в клініці інституту, стан пацієнтки задовільний, ознак рецидиву захворювання до теперішнього часу не виявлено. В групі з нефункціонуючими НЕП ПЗ, максимальний термін спостереження склав 110 міс., пацієнту з приводу ННЕП ПЗ була виконана в 2004 році дистальна резекція підшлункової залози зі спленектомією, на теперішній час стан пацієнта також задовільний, ознак рецидиву захворювання не виявлено.

Мінімальні терміни спостереження склали 6 та 7 місяців відповідно, на момент оцінки результатів пацієнти живі, без ознак рецидиву захворювання.

Ми провели оцінку специфічної виживаності (пов'язаної з основним захворюванням) пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози через 3 та 5 років після хірургічного лікування за методом Kaplan-Meier. Інші види лікування, що отримували пацієнти, хіміотерапію, біотерапію, таргетну терапію в даному дослідженні при оцінці віддалених результатів лікування не враховували та окремо не розглядали, внаслідок незначної кількості пацієнтів, що отримували дану терапію та постійної

зміни протоколів консервативної терапії пацієнтів з НЕП. Другим результативним показником нашого дослідження була безрецидивна виживаність пацієнтів після проведеного хірургічного лікування.

Загальна специфічна виживаність всіх пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, в незалежності від гормональної активності представлена на рис. 7.1. Медіана загальної виживаності всіх пацієнтів в нашому дослідженні досягнута не була. 3-річна специфічна виживаність всіх пацієнтів склала 77,4%, 5-річна 67,0%.

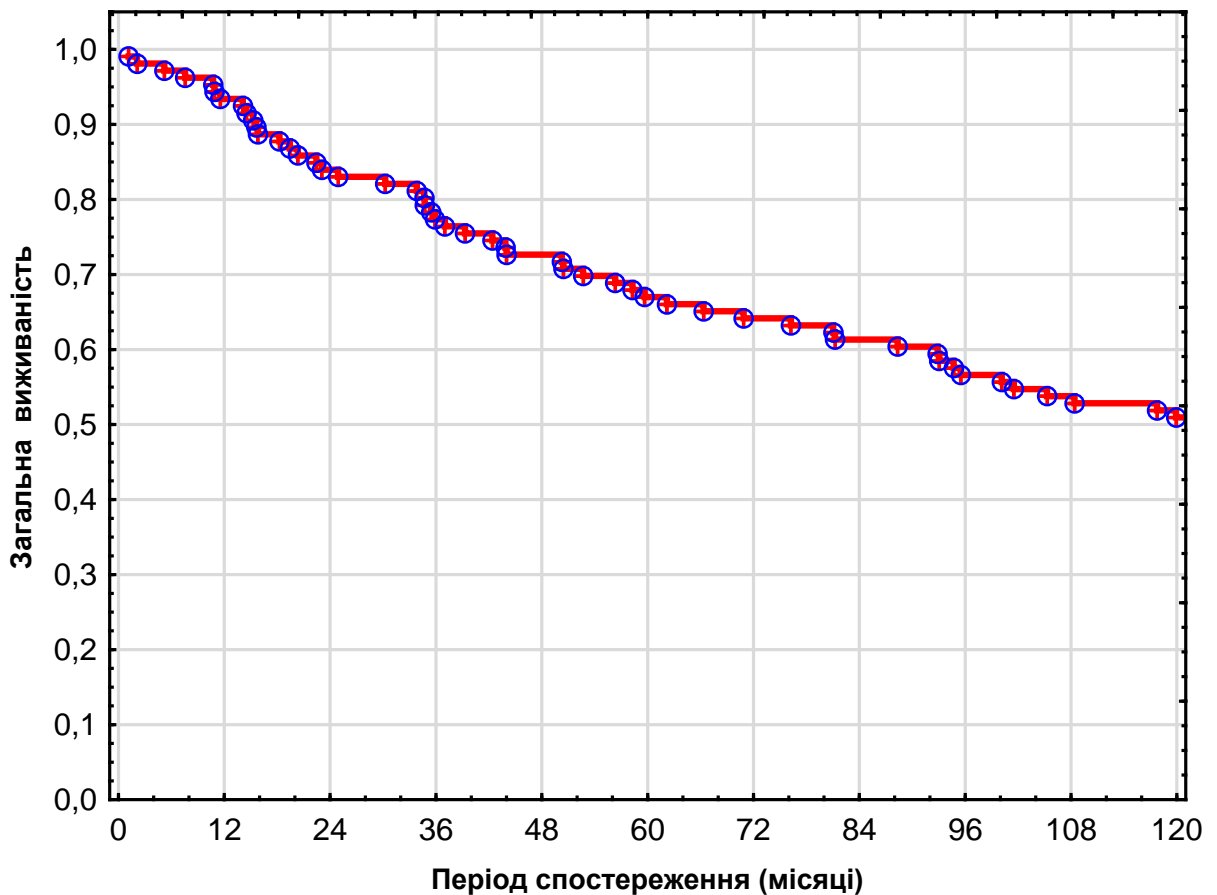


Рис. 7.1. Графік загальної специфічної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ (за Kaplan-Meier).

Зважаючи на відмінності в патоморфологічній характеристиці, виду та об'єму оперативного втручання та, як наслідок відмінності в прогнозах та результатах лікування пацієнтів з гормональноактивними і

нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, оцінку віддалених результатів в даних групах проведено окремо.

Віддалені результати хірургічного лікування ми оцінили у 44 пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, інсуліноми спостерігали у 42 пацієнтів, гастриноми – у 2. Середній термін спостереження склав 43,2 міс.

За даними багатьох досліджень хворі на інсулінпродукуючі пухлини мають більш доброякісний прогноз ніж пацієнти з гастринпродукуючими пухлинами та іншими гормональноактивними пухлинами, але зважаючи на поодинокі випадки інших пухлин в нашому дослідженні, окремо ми їх не оцінювали.

В нашому дослідженні, за результатами аналізу оцінки специфічної виживаності за методом Kaplan-Meier, у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ трьохрічна виживаність склала 90,9%, п'ятирічна – 81,8% (рис. 7.2). Найбільш сприятливий прогноз мають спорадичні інсулінпродукуючі пухлини ПЗ, максимальний термін спостереження в нашому дослідженні 114 місяців. За рахунок цього медіана виживання у даної групи пацієнтів не досягнута. Слід зауважити, що пацієнти з гастринпродукуючими НЕП ПЗ мають значно гірший перебіг захворювання, за даними літератури їхні результати порівнюють з результатами нефункціонуючих НЕП ПЗ, однак зважаючи на їх обмежену кількість в дослідженні, суттєвого впливу на показник специфічної виживаності вони не мали. Віддалені результати лікування гастринпродукуючих пухлин були оцінені в нашому дослідженні у 2 пацієнтів, 1 пацієнтка померла через 21 місяць після проведеного оперативного лікування від прогресії захворювання, інша пацієнтка знаходиться під спостереженням 23 місяці, через 9 місяців після першого оперативного втручання (дистальна резекція підшлункової залози зі спленектомією) у пацієнтки виявлено локальний рецидив в регіонарні лімфовузли та два метастази в печінці, пацієнтка була повторно прооперована та пройшла курс хіміотерапії.

Результати лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози ми оцінили у 62 пацієнтів.

Розрахункова медіана виживаності у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ склала 76 місяців, загальне 3-річне виживання – 67,7%, 5-річне виживання – 56,5% (рис. 7.2). За даними результатами слід зазначити, що за перші 3 роки показник смертності пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, значно вищий ніж за наступні 2 роки, що пов'язано в першу чергу з несприятливим прогнозом у пацієнтів з низькодиференційованими НЕП ПЗ, які значно превалюють в групі з нефункціонуючими НЕП по відношенню до гормональноактивних.

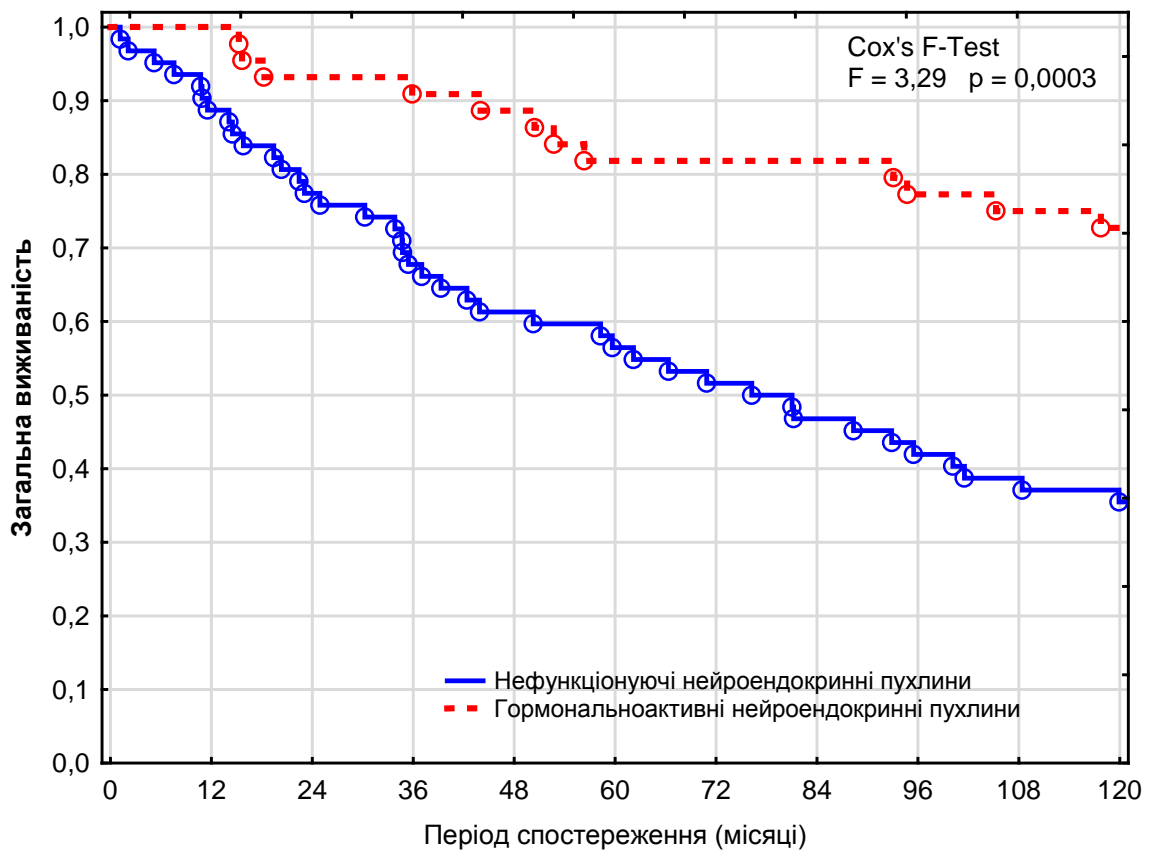


Рис. 7.2. Графік загальної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, в залежності від функціональної активності.

За даними проведеного аналізу, отримано статистично достовірну різницю при порівнянні результатів загальної специфічної виживаності пацієнтів з гормональноактивними та нефункціонуючими НЕП ПЗ, ($F=3,29$,

$p=0,0003$), що також пов'язано з різною проліферативною активністю пухлин в даних групах.

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 до класифікації ВОЗ, 2010). За даними проведеного аналізу виявлена статистично достовірна різниця показників трирічної та п'ятирічної виживаності у пацієнтів всіх трьох груп ($\chi^2=37,3$, $p=0,0001$). 3-річна та 5-річна виживаність у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами G1 склали 94,6% та 89,2% відповідно, що є найвищими показниками серед всіх груп та вказують на сприятливий віддалений прогноз захворювання. Слід зазначити, що жоден з пацієнтів з НЕП G1, як в основній, так і в контрольній групі не отримував будь-якого специфічного додаткового лікування, окрім хірургічного. При нейроендокринних пухлинах G2, даний показник дещо нижчий, 3-річна виживаність – 78,4%, 5-річна – 66,7%, однак дана група пацієнтів є найбільшою в нашому дослідженні та найбільш гетерогенною, що пов'язано з великою кількістю пацієнтів, як з гормональноактивноактивними, так і з нефункціонуючими пухлинами ПЗ, що увійшли до даної групи, а також достатньо широким діапазоном індексу проліферації Ki-67 (2–20), що збільшує статистичну помилку при оцінці віддалених результатів в цій групі. Групою з найгіршими результатами загальної виживаності, є пацієнти з нейроендокринними карциномами G3, 3-річна виживаність складала – 38,9%, а 5-річна лише 22,2%, що обумовлено досить несприятливим прогнозом захворювання у таких пацієнтів, а результати співставні з результатами при низькодиференційованих протокових аденокарциномах ПЗ (рис. 7.3).

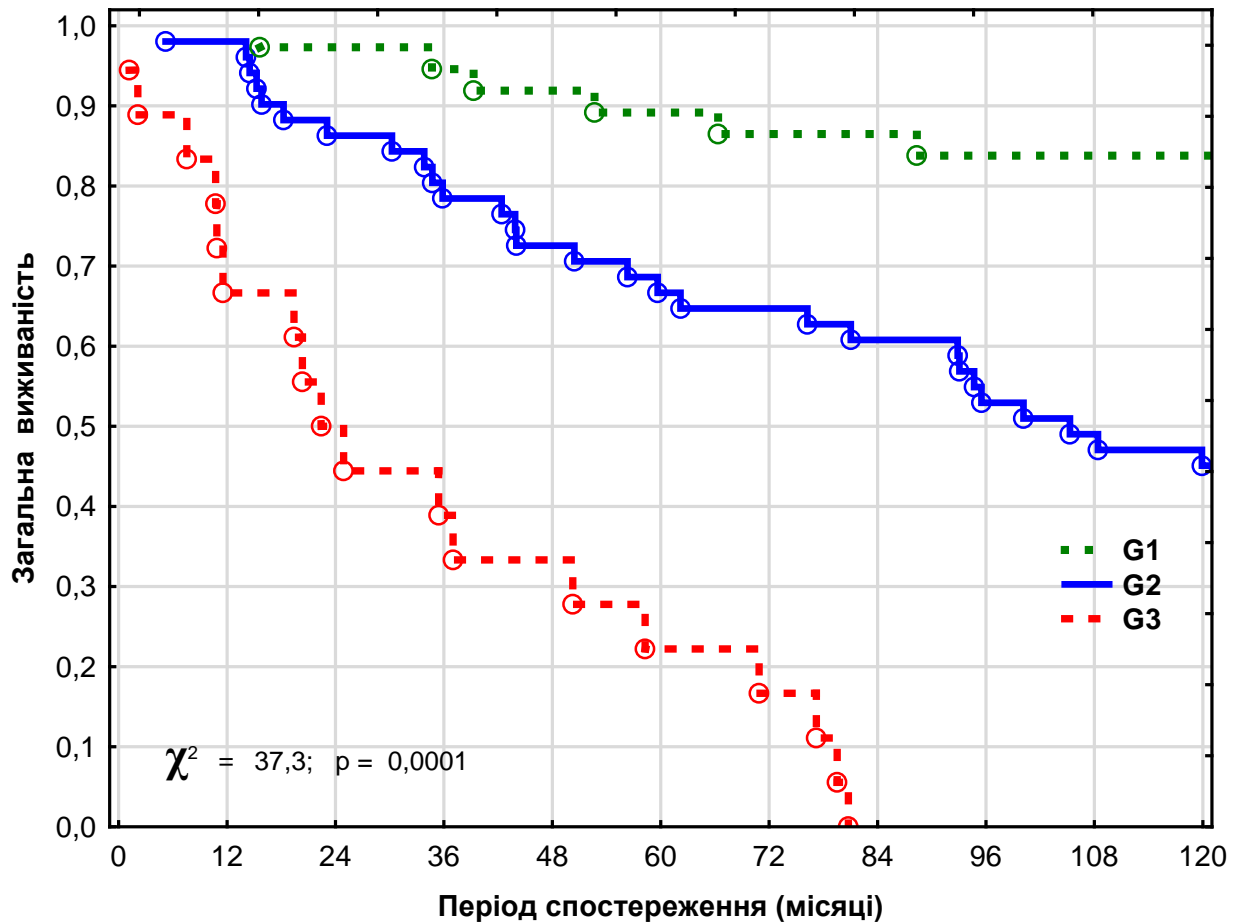


Рис. 7.3. Графік загальної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, в залежності від ступеня злоякісності (ВОЗ, 2010).

Наступним важливим критерієм оцінки ефективності проведеного лікування у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, в нашому дослідженні, був показник безрецидивної виживаності пацієнтів. З метою покращення віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, ми визначили найбільш вагомні фактори, що негативно впливають на прогноз захворювання. Для цього ми провели уніваріантний та мультваріантний аналіз впливу різних факторів на безрецидивну виживаність пацієнтів з НЕП ПЗ.

Базуючись на використанні багатомірного логістичного регресійного аналізу для визначення незалежних прогностичних факторів безрецидивної виживаності хворих з НЕП ПЗ, нами встановлено характеристики

досліджуваних параметрів, що підвищують вірогідність безрецидивної віддаленої виживаності даних пацієнтів.

Вихідними показниками аналізу прогностичних факторів безрецидивної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ були: стать пацієнта, вік, розмір пухлини, гормональний статус пухлини, наявність метастазів в регіонарні лімфатичні вузли, наявність віддалених метастазів, інвазія пухлини в магістральні судини, радикальність виконаної операції та ступінь диференціації пухлини, табл. 7.1.

За даними проведеного аналізу, ми визначили, що серед представлених факторів, найбільш впливовим є радикальність виконаної операції (R0 резекції), що підвищує безрецидивну виживаність у 12,1 рази (Hazard ratio (HR)=12,1 (95%ДІ 2,8-51,2), $p=0,0001$) (рис. 7.4), наступним важливим фактором є ступінь диференціації пухлини, при НЕП ПЗ G1, оцінюваний показник зростає у 9,5 рази (HR=12,1 (95%ДІ 2,8 - 51,2), $p=0,0001$) (рис. 7.5), відсутність віддалених метастазів збільшує – у 5,1 рази (HR = 5,1 (95%ДІ 2,6 - 9,8), $p=0,0001$) (рис. 7.6), при гормональноактивному статусі пухлини безрецидивна виживаність в нашому дослідженні, зростає у 4,6 рази (HR = 4,6 (95%ДІ 2,3 - 9,2), $p=0,004$) (рис. 7.7). Слід зазначити, що останній фактор є достатньо специфічним для нашого дослідження та не може в такому вигляді бути інтерпольований на безрецидивну виживаність в інших когортах пацієнтів з НЕП ПЗ, що пов'язано зі значною перевагою пацієнтів з інсулінпродукуючими пухлинами ПЗ в даному дослідженні, які мають найбільш доброякісний перебіг захворювання серед усіх гормональноактивних НЕП ПЗ. Наступними менш вагомими, але статистично значимими факторами впливу є розмір пухлини до 2 см, безрецидивна виживаність зростає у 3,1 рази (HR = 3,1 (95%ДІ 1,1 - 9,1), $p=0,004$) та вік пацієнтів до 55 років, у 2,4 рази (HR = 2,4 (95%ДІ 1,3 - 4,3), $p=0,007$). Відповідно, при альтернативних характеристиках вказаних параметрів вірогідність безрецидивної виживаності суттєво знижується. Ми не отримали статистично достовірного впливу на безрецидивну виживаність

пацієнтів з НЕП ПЗ інших факторів, що були включені в дослідження (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

**Багатофакторний аналіз прогностичних факторів впливу на
безрецидивну виживаність пацієнтів з НЕП ПЗ**

Вихідні фактори	Кількість пацієнтів, N-106	Безрецидивна виживаність			Hazard Ratio (95%ДІ)	P
		1-річна, %	3-річна, %	5-річна, %		
Стать						
Ч	34	91,2	82,4	61,8	0,9 (0,5 - 1,7)	0,798
Ж	72	94,4	76,4	68,1		
Вік						
≤55	67	95,5	89,6	77,6	2,4 (1,3 - 4,3)*	0,007
>55	39	92,3	76,9	59,0		
Розмір пухлини						
<2 см	23	100,0	95,7	87,0	4,1 (2,1 - 8,1)*	0,004
2-4 см	45	97,8	86,7	66,7		
>4 см	38	84,2	57,9	42,1		
Гормональний статус						
Гормональноактивна	44	95,5	93,2	84,1	4,6 (2,3 - 9,2)*	0,0001
Нефункціонуюча	62	85,5	67,7	56,5		
Метастази в лімфовузлах						
Так	24	79,2	66,7	50,0	0,7 (0,4 - 1,2)	0,204
Ні	82	86,6	74,4	57,3		
Віддалені метастази						
Ні	89	85,4	78,7	68,5	5,1 (2,6 - 9,8)*	0,0001
Так	17	64,7	47,1	17,6		
Інвазія в судини						
Так	6	83,3	66,7	50,0	0,6 (0,2 - 1,7)	0,346
Ні	100	83,0	79,0	67,0		
Операція						
Радикальна	97	84,5	68,0	47,4	12,1 (2,8 - 51,2)*	0,0001
Паліативна	5	40,0	0,0	0,0		
Експлоративна	4	25,0	0,0	0,0		
Ступінь диференціації						
G1	36	100,0	97,2	83,3	9,5 (3,9 - 22,8)*	0,0001
G2	52	78,8	73,1	42,3		
G3	18	61,1	22,2	11,1		

Примітка. * - статистично значима оцінка прогнозу на безрецидивну виживаність пацієнтів за 5 років (Hazard Ratio) – (p<0,05).

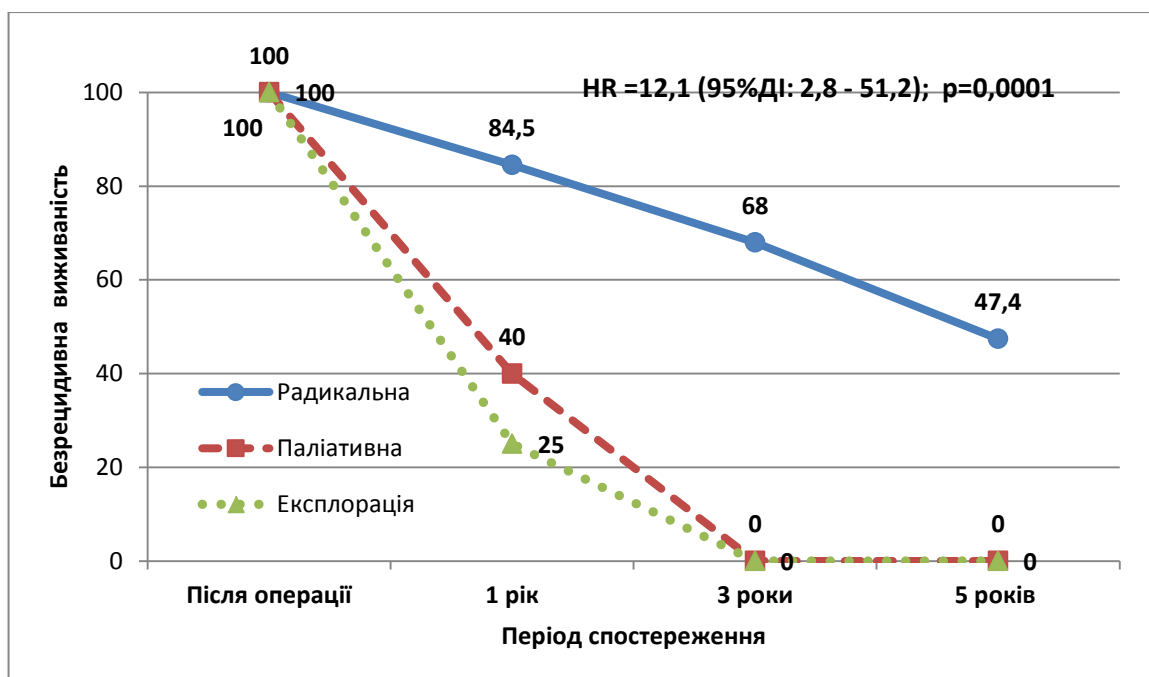


Рис. 7.4. Графік безрецидивної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, в залежності від характеру оперативного втручання.

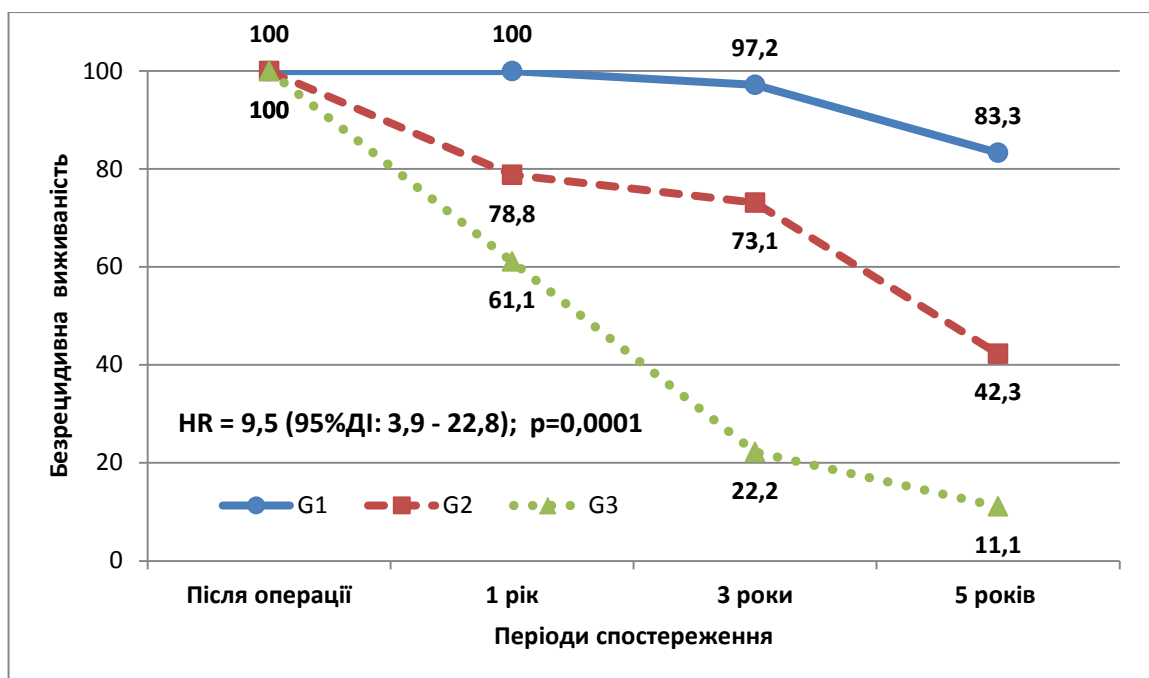


Рис. 7.5. Графік безрецидивної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, в залежності від ступеня диференціації пухлини.

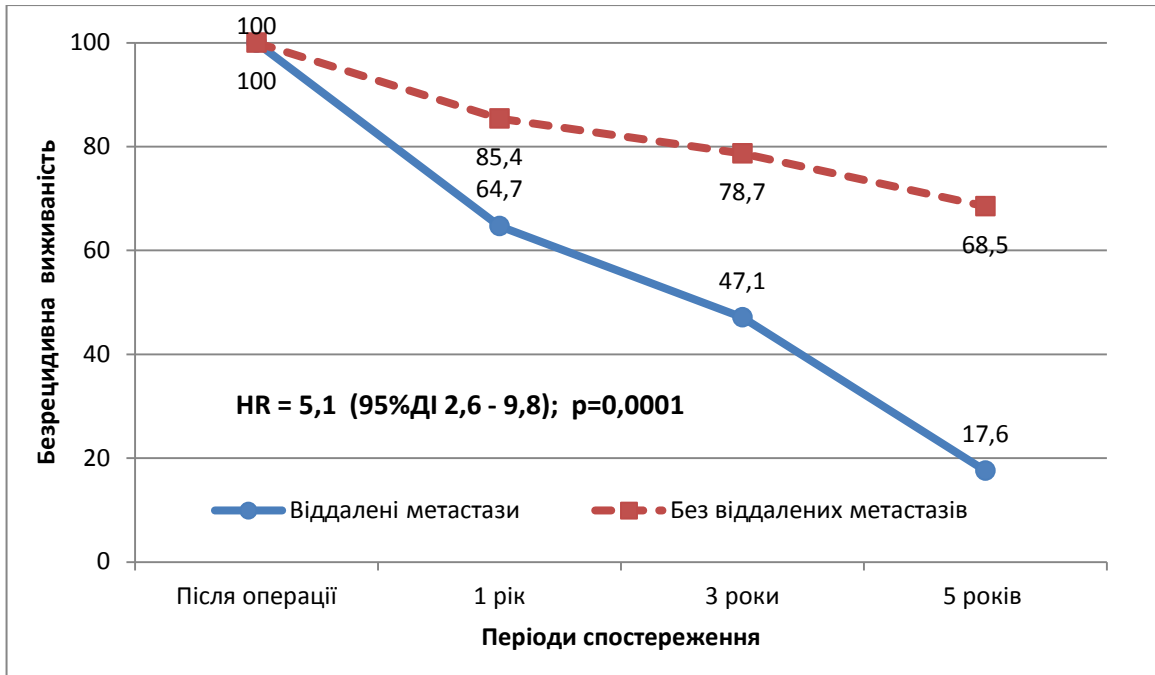


Рис. 7.6. Графік безрецидивної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, в залежності від наявності віддалених метастазів.

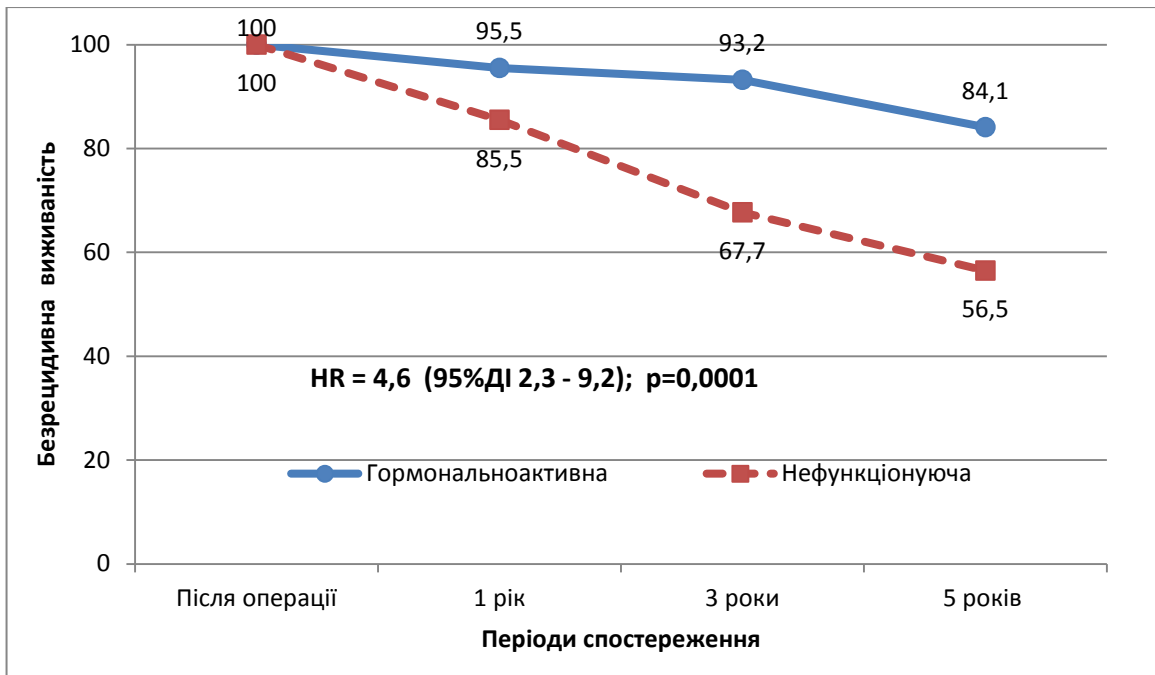


Рис. 7.7. Графік безрецидивної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, в залежності від гормонального статусу пухлини.

За даними проведеного дослідження, ми визначили, що пацієнти з НЕП ПЗ мають достатньо високий показник загальної специфічної виживаності

після адекватно проведеного хірургічного лікування, що значно перевищує аналогічні показники при різних формах інших пухлин ПЗ. Основними факторами, що впливають на віддалені результати пацієнтів з НЕП ПЗ є радикальність виконаної операції, ступінь проліферативної активності пухлини та гормональна активність. Однак, як зазначалося вище, ми вважаємо останній показник є специфічним для невивіркованої групи пацієнтів з НЕП ПЗ, що забезпечує значну частку інсуліном в групі гормональноактивних пухлин ПЗ, які мають найбільш сприятливий прогноз захворювання. Віддалені результати лікування нейроендокринних карцином G3 є найбільш несприятливі, що вказує на доцільність виконання стандартних резекційних втручань на ПЗ, з обов'язковою лімфодисекцією, як при протокових аденокарциномах та пошуку додаткових специфічних методів лікування в післяопераційному періоді.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози відносяться до пухлин епітеліальної природи з ендокринною диференціацією, що мають властивості до експресії специфічних гормонів та пептидів. За даними літератури НЕП ПЗ складають від 1 до 2% загальної онкологічної патології підшлункової залози, але цей рівень невпинно росте. За даними американського реєстру Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) з 1974 по 2004 рік захворюваність нейроендокринними пухлинами збільшилась в 5 разів [3,5,32].

До 40% НЕП ПЗ проявляє себе важкими патологічними станами такими, як гіпоглікемічна хвороба, синдроми Золінгера-Елісона, Вернера-Морісона. Біля 55-60% даних пухлин є функціонально неактивними, їх діагностика викликає найбільші труднощі. Нейроендокринні пухлини підшлункової залози з гіперфункціональним синдромом клінічно проявляються вже на ранніх стадіях розвитку захворювання, але слід зазначити, що навіть при розвернутій клінічній картині гормональноактивних НЕП ПЗ, досить часто виникають серйозні труднощі в постановці правильного діагнозу. За даними Європейського товариства нейроендокринних пухлин, на момент встановлення діагнозу, метастази присутні майже у 30% хворих, які в більшості випадків локалізовані в печінці (69%) та регіонарних лімфатичних вузлах (36%). За своєю природою нейроендокринні пухлини підшлункової залози мають більш доброякісний перебіг захворювання ніж протокові аденокарциноми, однак серед них також зустрічаються злоякісні пухлини, що уражують навколишні тканини, судини та мають віддалені метастази [73,74,293].

Тривалий час для нейроендокринних пухлин підшлункової залози існували досить спрощені схеми класифікації, що включали в себе розподіл на доброякісні, аденоми та злоякісні пухлини, карциноми, це обумовлювало значні труднощі в визначенні тактики лікування. На теперішній час більшість

дослідників використовують сучасну класифікацію нейроендокринних пухлин, в тому числі підшлункової залози, затверджену ВОЗ в 2010 році. Також для стандартизації діагностики та лікування НЕП, в 2006 році Європейським товариством нейроендокринних пухлин була затверджена TNM класифікація. Це дало змогу хірургам достатньо чітко виставляти діагнози за зручною для себе схемою [22,60,61,66].

Незважаючи на відносно нескладну задачу встановлення синдромного діагнозу при гормональноактивних НЕП ПЗ, достатньо непростим залишається питання визначення топічної діагностики, так як більшість даних пухлин має розміри до 1см. Це обумовлює актуальність оцінки причин неефективності своєчасного лікування даних пацієнтів та розробки оптимальних діагностичних алгоритмів, які дозволять максимально точно та в короткі терміни встановити правильний діагноз [8,42,118,123,147].

Достатньо рідка частота виявлення НЕП ПЗ та відсутність обізнаності лікарів нехірургічних спеціальностей призводить до довготривалого лікування пацієнтів непрофільними спеціалістами та звернення пацієнтів в спеціалізовані центри через декілька років від початку захворювання [5,103].

В той же час, ціленаправлене використання сучасних лабораторних та інструментальних методів обстеження дозволяє досить чітко встановити правильний діагноз, визначити поширеність процесу, верифікувати діагноз на доопераційному етапі обстеження, що значно розширює лікувальні можливості та дозволяє визначити оптимальний метод радикального лікування [27,150,298,319].

Однак, все це можливо лише при умові дотримання чіткого алгоритму обстеження, на жаль на даний час це практично не використовується в повному обсязі в зв'язку з невеликою часткою нейроендокринних пухлин в структурі онкологічної патології, недостатнім приділенням уваги даному питанню, відсутністю чітко розроблених протоколів обстеження в сучасній літературі.

Основним методом лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози є хірургічний, однак в літературі існує багато дискусій, щодо вибору методу та виду оперативного втручання, при різних формах НЕП ПЗ. Різні хірургічні підходи, на теперішній час існують не лише в різних країнах, а і в різних клініках одного міста. Відносно доброякісний перебіг захворювання НЕП ПЗ, дозволяє деяким авторам пропонувати пацієнтам з спорадичними нефункціонуючими НЕП невеликих розмірів тактику активного спостереження. Тоді, як інші хірурги наполягають на активній хірургічній тактиці, в незалежності від розміру пухлини, правомірність якої доводить ряд досліджень. Дослідження Ch. Ferrone (2007), доводить відсутність кореляції між розмірами пухлини та наявністю метастазів в регіонарні лімфатичні вузли. На цьому наполягають ряд авторів та пропонують активну агресивну хірургічну тактику з виконанням класичних резекцій ПЗ та лімфаденектомією. Однак паралельно існують роботи, що доводять ефективність та безпечність органозберігаючих операцій при НЕП ПЗ [4,13,17,42,82,121,198,213].

За останнє десятиріччя проведено багато досліджень, що доводять ефективність виконання лапароскопічних оперативних втручань у пацієнтів, як зі злякисними, так доброякісними НЕП ПЗ. Однак різні хірурги виставляють різні покази до виконання лапароскопічних втручань при НЕП ПЗ [233,234,236,248].

Поширені форми НЕП ПЗ, великі розміри пухлин, наявність метастазів в печінку в більшості випадків заставляє хірургів відмовитися від виконання радикальних оперативних втручань. Однак, останнім часом з'явилися дослідження, що доводять правомірність агресивної хірургічної тактики в даних випадках, яка достовірно покращує віддалені результати лікування таких хворих [52,217,270,281].

Все вищезазначене обумовлює актуальність проблеми діагностики та лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози та вказує на необхідність розробки і впровадження сучасного діагностичного

алгоритму у пацієнтів з різними формами НЕП ПЗ, розробки нових методів хірургічного лікування та стандартизації показів до їх виконання, що дасть змогу максимально оптимізувати діагностично-лікувальну тактику пацієнтів з НЕП ПЗ, покращити найближчі та віддалені результати лікування.

На основі вищезазначеного була сформована мета нашого дослідження, 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.

Для досягнення поставленої мети були 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.

В основу роботи покладений досвід лікування 154 пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що знаходилися на лікуванні в Національному інституті хірургії та трансплантології за період з січня 2004 по грудень 2014 рр. Основну групу склали 107 хворих, що були проліковані з 2008 по 2014 роки, групу порівняння склали 47 хворих, що знаходились на лікуванні з 2004 по 2007 рр., обидві групи є невибірковими. Гормональноактивні пухлини склали 62 (40,3%) пацієнта, нефункціонуючі 92 (59,7%).

За гендерною ознакою переважали жінки – 103 (66,9%) та чоловіки – 44 (32,1%), в віці від 11 до 79 років. Найбільш чисельну групу склали жінки у віці від 40 до 60 років. Супутня патологія у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози була виявлена в 33,6% випадків в основній групі та в 31,9% в групі порівняння.

Проведений аналіз даних тривалості захворювання у пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози показав, що правильний діагноз на протязі 6 місяців з моменту появи перших клінічних симптомів був встановлений у 30,6% пацієнтів, до 1 року – у

33,9%, до 3 років – 19,3%, до 5 років – 8,2%, до 10 років – 4,8% та 2 (3,2%) пацієнта страждали органічним гіперінсулінізмом понад 10 років.

Крім загальноприйнятих лабораторних обстежень при підозрі на гормональну активність пухлини визначали концентрацію відповідних гормонів та поліпептидів сироватки крові, при підозрі на нефункціонуючу НЕП ПЗ визначали рівень хромограніну А.

Проведений порівняльний аналіз лабораторних показників рівня базальної глюкози, інсуліну, С-пептиду та проінсуліну довів, що найбільш специфічним діагностичним показником органічного гіперінсулінізму є попередник гормону інсуліну, що був підвищений у 91,3% пацієнтів з інсуліномами ПЗ, тоді, як інші показники мали значно нижчу специфічність.

Аналіз прогностичної цінності хромограніну А сироватки крові, в залежності від ступеня злоякісності НЕП ПЗ, довів найбільш достовірне збільшення даного показника, у пацієнтів з НЕП G2. Тоді, як при НЕП G1 та НЕК G3, середнє значення даного показника незначно перевищувало референтне значення та не мало вагомого впливу на верифікацію діагнозу.

Діагностичний план інструментального обстеження варіював в залежності від характеру пухлини, гормональноактивна або нефункціонуюча НЕП ПЗ. Основним скринінговим методом обстеження при всіх пухлинах підшлункової залози є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, що було виконано у 100% пацієнтів. За даними літератури чутливість трансабдомінальної ультрасонографії для діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози складає 17-79%, що в більшості випадків залежить від розміру пухлин. При розмірах НЕП ПЗ менше 1 см, що характерно для інсулінпродукуючих пухлин, даний показник знижується майже в 2 рази [117,135,203].

В нашому дослідженні чутливість транскутанної ультрасонографії у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ складала 56,4%. Первинний позитивний результат при розмірах пухлини менше 1 см отримали тільки у 11,4% пацієнтів.

Найбільш широко для топічної діагностики гормональноактивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози використовували мультидетекторну спіральну комп'ютерну томографію, яку виконали у 56 (90,3%) хворих з гормональноактивними НЕП. За рекомендаціями Європейського товариства лікування нейроендокринних пухлин даний метод є найбільш ефективний для діагностики інсуліном ПЗ, за даними різних авторів, чутливість методу складає 30-85%, а при комбінації з ендоскопічною ультрасонографією наближається до 100% [5,118,147,148,150]. Це доводить результати нашого дослідження, чутливість МСКТ склала 85,7%, у 2 (3,6%) пацієнтів з гормональноактивними НЕП даний метод дозволив виявити метастази в печінку та регіонарні лімфатичні вузли.

Ендоскопічна ультрасонографія, останнім часом включена в алгоритм обстеження пацієнтів з НЕП ПЗ, в нашому дослідженні виконана у 13 (20,9%) пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ. Даний метод дозволив у 7 (53,8%) пацієнтів підтвердити наявність пухлини, у 3 (23,1%) виявити пухлину, що було попередньо не діагностовано, та у 3 (23,1%) хворих отримали псевдонегативний результат.

Використання ангиографії для діагностики НЕП ПЗ, на теперішній час є достатньо обмежене, однак при неможливості візуалізації пухлини неінвазивними методами та клінічній картині органічного гіперінсулінізму, у 11 (19,0%) пацієнтів в нашій роботі виконали дане дослідження. У 7 (63,3%) з них виявили гіперваскулярне утворення в паренхімі підшлункової залози, що було розцінено як інсулінома. У 8 (72,7%) пацієнтів ангиографію доповнили тестом артеріостимулюючого забору крові з печінкових вен. Даний тест дозволив достовірно визначити ймовірну ділянку підшлункової залози, для ретельного інтраопераційного пошуку пухлини, що було доведено у 7 (87,5%) пацієнтів, 1 (12,5%) пацієнтка відмовилася від запропонованого оперативного втручання.

При обстеженні пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, чутливість ультрасонографії склала 85,9%, що значно більше ніж при

гормональноактивних пухлинах та обумовлено в першу чергу більшими розмірами даних пухлин на момент звернення пацієнтів до стаціонару. Крім того у 11,9%, пухлина була невізуалізована, однак виявлені непрямі ознаки пухлиного росту, дилатація проксимального відділу жовчних проток (19,5%) та дистального відділу загальної панкреатичної протоки (26,1%). Слід зазначити, що за результатами дослідження у 20,7% пацієнтів нам вдалося встановити діагноз НЕП ПЗ за специфічними сонографічними ознаками даних пухлин. Всі дані пацієнти входили до основної групи дослідження, що відносилась до періоду прицільного діагностичного пошуку.

Основний метод інструментальної діагностики нефункціонуючих НЕП ПЗ, що дозволяє максимально ефективно оцінити властивості пухлини, її локалізацію, відношення до сусідніх органів та судин, як і при гормональноактивних НЕП ПЗ є МСКТ. При проведенні МСКТ, пухлина була візуалізована в 97,5% випадків, в 17,7% випадків виникла підозра на її нейроендокринну природу. За даними МСКТ інвазія пухлини в сусідні органи виявлено у 4 (5,1%) пацієнтів, в судини – у 5 (6,3%), метастази в регіонарні лімфатичні вузли у 11 (13,9%) пацієнтів та у 4 (5,1%) – виявлені віддалені метастази, локалізовані в печінці. У 3 (3,8%) пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози за даними МСКТ було виявлено множинне ураження підшлункової залози.

За даними проведеного дослідження встановлено специфічні ознаки нейроендокринних пухлин ПЗ, що дозволяють встановити рентгенологічний діагноз НЕП ПЗ. До них відносимо невідповідність клінічної картини відносно великим розмірам пухлини, наявність вираженої капсули, чіткі рівні контури новоутворення, екстра органний розташування пухлини з відсутністю панкреатичної гіпертензії, наявність кальцифікатів та рідинних включень наряду з солідним компонентом. При контрастному посиленні пухлина може виглядати, як утворення з множинними гіперконтрастними зонами, так само виглядають метастази в печінку.

МРТ, в нашому дослідження, виконували як додатковий метод обстеження, основними перевагами якого перед МСКТ, є вища діагностична чутливість та специфічність виявлення метастатичного ураження печінки та регіонарного рецидиву, що також доводять дані літератури [55,145,156].

Ендоскопічну ультрасонографію виконали у 8 хворих з нефункціонуючими НЕП ПЗ, у 5 з них доповнили тонкоголковою аспіраційною біопсією пухлини, що дозволило у 60% цих пацієнтів, провести верифікацію діагнозу на доопераційному етапі.

Більш специфічними методами діагностики нейроендокринних пухлин є радіоізотопні методи обстеження. За даними М. Carlin та J. Yao дане дослідження повинно бути включене в протокол обстеження пацієнтів з гастринпродукуючими пухлинами, які майже в 100% випадків експресують рецептори соматостатину 2 типу [2,51,172]. Важливе місце, за даними літератури, СРС займає в виявленні метастазів в регіонарні лімфатичні вузли та печінку, чутливість цього методу складає 80-92% [79,166,174].

Сцинтиграфію рецепторів соматостатину ми виконали у 6 пацієнтів, 1 хвора – з гормональноактивною пухлиною (гастринома) та 5 пацієнтів, з нефункціонуючими НЕП ПЗ. СРС виконували при первинно виявлених пухлинах (2 пацієнта), з метою встановлення стадії процесу та оцінки можливості виконання радикальної операції та в різні строки після операції, для оцінки ступеня пролонгації процесу. СРС дозволяє виявити локальний рецидив та метастази в печінку та регіонарні лімфатичні вузли від 3 мм, що були не візуалізовані іншими методами. В 1 випадку, у пацієнта з НЕК G3, данні СРС були псевдонегативні, що пов'язуємо з низькою диференціацією пухлини та відсутністю специфічних соматостатинових рецепторів.

Позитронно-емісійну томографію з Ga-DOTATOC ми виконали у 4 пацієнтів, у 1 – з первинною пухлиною та у 3 пацієнтів, як контрольне обстеження після перенесеного оперативного втручання та для контролю ефективності специфічної ад'ювантної терапії.

Важливим етапом діагностичної програми нейроендокринних пухлин підшлункової залози є інтраопераційна діагностика, що включає ретельну пальпацію ПЗ та інтраопераційне УЗД, за даними сучасних досліджень комбінація даних інтраопераційних досліджень дозволяє у 76-95% пацієнтів з НЕП ПЗ точно встановити діагноз [39,145,156].

Інтраопераційна ультрасонографія була виконана у 17 (27,4%) пацієнтів з гормональноактивними та у 24 (26,1%) – з нефункціонуючими НЕП ПЗ. Показаннями до виконання ІОУС при гормональноактивних пухлинах був негативний або сумнівний результат доопераційних методів обстеження або підозра на множинне ураження ПЗ, також важливу роль даний метод відіграє для візуалізації метастазів печінки. Даний метод дозволив у 14 (87,5%) пацієнтів з інсуліномами та у 21 (87,5%) хворого з нефункціонуючими НЕП ПЗ визначити локалізацію пухлини. У 3 (12,5%) пацієнтів при виконанні інтраопераційної ультрасонографії виявили множинне ураження підшлункової залози, у 2 (8,3%) хворих виявлена інвазія пухлини в верхню брижову вену та у 2 (8,3%) пацієнтів діагностовано інтимне сполучення пухлини зі стінкою вени без її інвазії. За нашими даними інтраопераційна ультрасонографія є невід'ємною частиною комплексного обстеження пацієнтів з НЕП ПЗ, що дозволяє виявити та визначити локалізацію пухлини, діагностувати множинне ураження підшлункової залози та провести точну топічну діагностику метастазів НЕП ПЗ в печінці.

Аналіз даних інструментального обстеження пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози довів, що жоден з методів не дає 100% ефективності встановлення правильного діагнозу, однак цілеспрямований діагностичний пошук та комбінація сучасних методів діагностики дозволяє максимально точно встановити правильний діагноз та визначити подальшу лікувальну тактику. За результатами проведеного дослідження створено сучасний діагностичний алгоритм для пацієнтів з підозрою на гормональноактивні НЕП ПЗ, що дозволив в основній групі, на доопераційному етапі встановити точний топічний діагноз у 97,8% пацієнтів,

в той час, як в групі порівняння даний показник становив лише 68,4%. У 7,0% пацієнтів діагностувати множинне ураження підшлункової залози, що не було діагностовано в групі порівняння та є одною з причин незадовільних результатів лікування.

Використання розробленого діагностичного алгоритму у пацієнтів з підозрою на нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози дозволило у 28,1% пацієнтів основної групи визначити нейроендокринну природу пухлини на доопераційному етапі, тоді як в групі порівняння верифікацію діагнозу проводили лише за даними патоморфологічного дослідження резекційного матеріалу, у 4,7% пацієнтів виявити множинне ураження підшлункової залози та у 9,3% пацієнтів – метастази в печінку, що однак на ряду с доопераційною верифікацією діагнозу дозволило визначити оптимальний метод лікування та не стало причиною відмови від радикального хірургічного втручання.

Основним методом лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози в нашому дослідженні, що підтверджують більшість накових праць є хірургічний метод [105,272,276]. Об'єм оперативного втручання при НЕП ПЗ в більшості залежить від поширення пухлинного процесу та можливих варіантів морфологічного діагнозу. Визначення тактики хірургічного лікування НЕП ПЗ повинно базуватися на даних лабораторного, інструментального, патоморфологічного обстеження.

Передопераційне лікування пацієнтів з НЕП ПЗ направлене на стабілізацію загального стану пацієнта, при його порушенні, та підготовку до оперативного лікування. У пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, проводили симптоматичне лікування в залежності від клінічних проявів, при інсуліномах виконували ретельний контроль та підтримку рівня глюкози сироватки крові, з метою попередження гіпоглікемічної коми та профілактики неврологічної симптоматики. Важливим моментом корекції рівня глюкози є використання парентерального введення глюкози, що значно

в меншому ступені збільшує рівень інсуліну в крові і відповідно не потребує частих повторних корекцій [101].

При гастринпродукуючих пухлинах, регулярний прийом інгібіторів протонної помпи в дозі 40-80 мг на добу, дозволяє досягти загосння виразки та зменшення клінічних симптомів, але зважаючи на великий відсоток злоякісних гастринпродукуючих пухлин, дані пацієнти потребують якомога швидшого хірургічного лікування, що доводять результати досліджень інших спеціалізованих центрів [266,267]. Передопераційна підготовка пацієнтів з ВІПомою потребує корекції водно-електролітного балансу та використання препаратів аналогів соматостатину. Виконання даних рекомендацій дозволило в нашому дослідженні повністю стабілізувати стан пацієнта, нормалізувати водно-електролітні порушення та підготувати до планового оперативного втручання.

Доопераційна підготовка пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ в більшості випадків не є специфічною та проводилась лише при значних порушеннях життєво важливих функцій організму, що виникало внаслідок пухлинного росту чи важкої супутньої патології.

У 12 (13,0%) пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ виконували додаткові заходи, направлені на зменшення явищ обтураційної жовтяниці та ліквідації холангіту. В даних випадках підхід до вибору методу декомпресії біліарного дерева не відрізнявся від такого при всій онкологічній патології підшлункової залози, перевагу віддавали мініінвазивним втручанням, що мають менше недоліків, мінімізують ризик виникнення ускладнень та дозволяють провести основний етап лікування в більш короткі терміни. Ендоскопічне транспапілярне ендобіліарне стентування загальної жовчної протоки ми виконали у 8 (66,7%) пацієнтів, у 2 (16,6%) – черезшкірну черезпечінкову холангіостомію, у 1 (8,3%) – холецистостомію під ультразвуковим контролем та у 1 (8,3%) пацієнта сформували білідигестивний анастомоз. У всіх даних пацієнтів вищезазначені заходи

дозволили успішно ліквідувати явища обтураційної жовтяниці та холангіту і підготувати до планового оперативного втручання.

В групі пацієнтів з гормональноактивними пухлинами підшлункової залози перевагу віддавали органозберігаючим оперативним втручанням на ПЗ. В дослідження було включено 62 пацієнта з гормональноактивними НЕП ПЗ, 60 (96,8%) з них були прооперовані. У 5 (8,1%) пацієнтів було виконано по дві операції та 1 (1,6%) пацієнтка перенесла три оперативних втручання з приводу основного захворювання.

Основним оперативним втручанням у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ була енуклеація пухлини, яку виконали у 14 (32,6%) пацієнтів основної групи та у 7 (36,8%) хворих групи порівняння.

Нами вперше в Україні була виконана лапароскопічна енуклеація інсулінпродукуючої пухлини ПЗ. На момент закінчення дослідження лапароскопічна енуклеація інсуліноми виконана у 9 (20,9%) пацієнтів основної групи. Правомірність впровадження лапароскопічних втручань для лікування гормональноактивних нейроендокринних пухлин ПЗ доводять і дослідження провідних панкреатологічних центрів [248,253,329]. Показами до виконання лапароскопічних енуклеацій у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, ми вважаємо, є солітарна інсулінома, що чітко локалізована доопераційним методом обстеження, розташована на відстані не менше 3 мм від загальної панкреатичної протоки, без будь-яких ознак злоякісного росту. Притримання всіх вищеперерахованих умов дозволило в нашому дослідженні мінімізувати кількість післяопераційних ускладнень при лапароскопічних енуклеаціях пухлини та достовірно зменшити час післяопераційного перебування пацієнтів в стаціонарі.

Крім вищезазначених органозберігаючих оперативних втручань у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, в нашому дослідженні були виконані локальні резекції ПЗ, в тому числі операція Бегера, у 3 (6,4%) пацієнтів основної групи та у 4 (21,1%) хворих групи порівняння. Враховуючи достатньо високу кількість післяопераційних ускладнень при

таких операціях, що зазначено в літературі, ми, як і більшість хірургів, на теперішній час, при відсутності технічної можливості виконання енуклеації гормональноактивної пухлини ПЗ віддаємо перевагу стандартним резекційним оперативним втручанням на підшлунковій залозі [139,219,242].

Найбільш поширеними резекційним оперативним втручанням у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ була дистальна резекція ПЗ. В нашому дослідженні дана операція була виконана у 12 (27,9%) пацієнтів основної групи та у 5 (26,3%) – групи порівняння. При виконанні дистальних резекцій ПЗ при гормональноактивних НЕП ПЗ, на теперішній час, ми також віддаємо перевагу лапароскопічним втручанням. Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ була виконана у 4 (9,3%) пацієнтів основної групи.

Важливим моментом лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, на що вказують роботи провідних центрів, є множинне ураження ПЗ [13,33,150,319]. У 4 (6,4%) пацієнтів з гормональноактивними НЕП, ми виявили декілька вогнищ пухлинного ураження підшлункової залози, у 3 з цих пацієнтів діагноз був встановлений на доопераційному етапі, що дозволило вибрати оптимальний метод хірургічного лікування та виконати радикальне оперативне втручання. Вперше, для таких випадків, нами був запропонований, спосіб хірургічного лікування нейроендокринної пухлини підшлункової залози (Патент на корисну модель № 79991, від 13.05.2013), при якому виконують ізольовану резекцію головки та хвоста підшлункової залози, зі збереженням її центральної частини та формуванням панкреатикоєюноанастомозу. Дане оперативне втручання дозволило провести ефективне лікування органічного гіперінсулінізму у 2 пацієнтів з множинним ураженням ПЗ, уникнути субтотальної або тотальної резекції ПЗ та максимально зберегти екзокринну та ендокринну функцію органу, за рахунок збереження неуразеної центральної частини ПЗ. Слід зазначити, що множинне ураження ПЗ НЕП може бути ознакою синдрому множинної ендокринної неоплазії, що було діагностовано нами у 1 пацієнта [55,82,117,298].

Панкреатодуоденальна резекція, за даними літератури, виконується достатньо рідко у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, дану операцію ми виконали у 1 (2,3%) пацієнта основної групи та 1 (5,3%) – групи порівняння. Сучасне уявлення хірургічної анатомії ПЗ разом з високими технічними можливостями нашої клініки, дозволило за останні декілька років уникнути виконання даних оперативних втручань, як достатньо травматичних, у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ [330].

У 6 (9,7%) пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ ми виконали 2 та більше оперативних втручань з приводу основного захворювання. Проведений аналіз причин повторних оперативних втручань у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ довів, що у більшості з них (4 пацієнтів) причиною повторних оперативних втручань був невірно встановлений діагноз на доопераціоному етапі та неадекватно виконана первинна операція. В подальшому, після додаткового обстеження за розробленим діагностичним алгоритмом та встановленням остаточного діагнозу, всі дані пацієнти були повторно успішно прооперовані.

У 2 (3,2%) пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, незважаючи на значну перевагу в даній групі пацієнтів доброякісних пухлин, повторні оперативні втручання були виконані в зв'язку з пролонгацією основного захворювання та наявністю метастазів в печінку, що були виявлені при контрольному обстеженні. Своєчасна діагностика рецидиву захворювання та виявлення метастазів в печінку, дозволяє провести ефективне хірургічне лікування, що, як зазначено в літературі, достовірно покращує прогноз захворювання [278,284,285]. В післяопераційному періоді дані пацієнти потребують ад'ювантного хіміотерапевтичного лікування.

В групі пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, на відміну від гормональноактивних НЕП ПЗ переважали стандартні резекційні оперативні втручання, що обумовлено декількома факторами: більшими розмірами нефункціонуючих НЕП ПЗ на момент звернення до клініки, відсутністю верифікації діагнозу у більшості

пацієнтів на доопераційному етапі, значно більшою часткою злоякісних нейроендокринних пухлин та можливою наявністю метастазів в регіонарні лімфатичні вузли.

Серед хірургів, що займаються лікуванням пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози до теперішнього часу не сформована чітка доктрина, щодо вибору методу та виду хірургічного втручання при різних формах НЕП. Різні хірургічні підходи існують не тільки в різних країнах, а і в різних клініках одного міста, що обумовлено відносно невеликою часткою НЕП ПЗ в загальному об'ємі всієї онкологічної патології підшлункової залози. Відносно доброякісний перебіг захворювання у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, дозволяє деяким авторам пропонувати пацієнтам зі спорадичними пухлинами невеликих розмірів (менше 2 см) тактику активного спостереження. Тоді, як інші хірурги наполягають на активній хірургічній тактиці, в незалежності від розміру пухлини, правомірність якої доводить ряд досліджень, в тому числі дослідження Ch. Ferrone (2007), яке вказує на відсутність кореляції між розмірами пухлини та наявністю метастазів в регіонарні лімфатичні вузли [4,24,52,115,121,195,198,201].

Все це доводить обмежену кількість органозберігаючих оперативних втручань у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ. Енуклеація пухлини була виконана лише у 1 (1,4%) хворого основної групи та у 3 (10,7%) – групи порівняння. Верифікація діагнозу з визначенням рівня та ступеня злоякісності, за допомогою різних способів біопсії пухлини на доопераційному етапі не завжди є достовірною, внаслідок неефективності імуногістохімічного дослідження з пункційного матеріалу, що є обов'язковим сучасним методом дослідження НЕП ПЗ, що доводить дослідження U. Knige та результати нашої роботи [4,115,184,204].

Локальні резекції ПЗ, виконані у 4 (5,8%) пацієнтів основної групи та у 2 (7,1%) групи порівняння, в нашому дослідженні асоціюються, як і при гормональноактивних НЕП ПЗ, з високим ризиком виникнення

післяопераційних ускладнень, що обумовлює їх досить обмежену кількість в нашій роботі. В той же час центральні резекції ПЗ, є як органозберігаючими, так і достатньо радикальними оперативними втручаннями, при локалізації пухлини в середньому сегменті ПЗ. Дані втручання нами були успішно виконані у 5 (7,2%) хворих основної групи та у 1 (3,6%) пацієнта групи порівняння. Крім цього у 1 (1,4%) пацієнта основної групи центральна резекція ПЗ була виконана в лапароскопічну варіанті. Виконання центральної резекції ПЗ є технічно більш складним втручанням ніж дистальна резекція ПЗ, однак при розташуванні пухлини в центральній частині ПЗ, при обмеженні поширення процесу та відсутності ознак злоякісності, дане оперативне втручання дозволяє максимально зберегти функцію органу та є операцією вибору у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ [331].

Найбільш чисельною групою операцій, що були виконані в нашому дослідженні у пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ, є дистальні резекції ПЗ, в основній групі 27 (39,1%) пацієнтів, в групі порівняння – 9 (32,1%). У 3 (4,3%) пацієнтів основної групи, виконали дистальну резекцію ПЗ зі збереженням селезінки. В той же час достатньо дискутабельним серед хірургів залишається питання умови збереження селезінки при виконання дистальної резекції ПЗ [332]. Ряд авторів стверджують, що головною умовою даної операції є збереження селезінкових судин, в той же час А. Warshaw стверджує про відсутність достовірної різниці в кількості післяопераційних ускладнень після дистальної резекції ПЗ зі збереженням селезінки, при збереженні судин чи їх лігуванні, ми також притримуємось даної думки [232,240,333,334].

Останнім часом багато досліджень присвячені лапароскопічному лікуванню НЕП ПЗ, незважаючи на дані ведучих панкреатологічних центрів, що доводять безпечність та ефективність лапароскопічних втручань при онкологічній патології ПЗ, обмежена кількість нейроендокринних пухлин в цих дослідженнях залишає дане питання відкритим для подальшого вивчення [14,230,233,234,236,240,335,336].

Лапароскопічну дистальну резекцію підшлункової залози зі спленектомією виконали у 6 (8,7%) хворих основної групи з нефункціонуючими НЕП ПЗ. Ми вважаємо виконання лапароскопічних оперативних втручань – безпечним та ефективним методом лікування пацієнтів з ННЕП ПЗ, що зменшує період післяопераційної реабілітації пацієнта та не погіршує найближчі та віддалені результати лікування. Умовами виконання лапароскопічних втручань в нашій роботі була чітко визначена локалізація пухлини, відсутність ознак пухлинної інвазії в судини та навколишні органи, в той же час відношення пухлини до головної панкреатичної протоки при виконанні лапароскопічної резекції підшлункової залози є не принциповим.

Панкреатодуоденальна резекція виконана у 20 (29,0%) пацієнтів основної групи та 5 (17,8%) – групи порівняння з нефункціонуючими НЕП ПЗ. У 4 (5,8%) пацієнтів основної групи та 1 (3,6%) – групи порівняння ПДР доповнили резекцією та пластикою судин, внаслідок їх пухлинної інвазії. Результати нашого дослідження вказують, що виконання судинних резекцій у пацієнтів з НЕП ПЗ дозволяє розширити покази до виконання радикальних оперативних втручань та не збільшує кількість післяопераційних ускладнень.

У 3 (3,3%) пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ було виявлено множинне ураження підшлункової залози, що за даними літератури зустрічається у 1,3-4,1% випадків та є причиною незадовільних результатів лікування, однак точна доопераційна діагностика дозволила визначити оптимальний вид оперативного втручання у даних пацієнтів, з максимальним збереженням функції органу та уникнути повторних операцій [54,55,58].

В нашій роботі було проведене хірургічне лікування 18 (19,6%) пацієнтів з метастатичним ураженням печінки при ННЕП ПЗ (6 (6,5%) – з синхронним метастазами та 12 (13,0%) – з метакронними). Пацієнтам з синхронним метастатичним ураженням печінки були виконанні резекційні оперативні втручання на підшлунковій залозі з видаленням первинної пухлини та втручання на печінці з видаленням метастазів. За результатами

сучасних досліджень, виконання комбінованих оперативних втручань на підшлунковій залозі та печінці, при поширених формах НЕП ПЗ, дозволяє збільшити 5-річну виживаність таких пацієнтів до 65% [105,108,308]. В той же час обмежена кількість даних пацієнтів в кожному дослідженні, залишає дискусійним питання вибору виду оперативного втручання на печінці (органозберігаюча операція чи стандартна анатомічна резекція печінки). Оперативні втручання у пацієнтів з метакронними метастазами ННЕП ПЗ в печінку були виконані у 7 (58,3%) пацієнтів. У 3 пацієнтів була виконана радіочастотна абляція метастазів НЕП ПЗ в печінку, у 1 пацієнта інтраопераційно та 2 пацієнтів під ультразвуковим контролем. Відмова від повторних хірургічних втручань в даних випадках було обумовлено віком пацієнтів та поширеною формою захворювання на момент першого оперативного втручання.

За нашими даними, що відповідає сучасним дослідженням з лікування НЕП, показами до виконання резекції підшлункової залози при ННЕП з наявними синхронними метастазами в печінку є доопераційно верифікований діагноз, з встановленням ступеня злоякісності пухлини, згідно сучасної патоморфологічної класифікації, наявність одного або декількох метастазів в межах одної анатомічної області печінки, відсутність віддалених метастазів в інші органи [30,185,203]. При метакронних метастазах НЕП ПЗ, умовами повторних операцій крім вищеперерахованих, є ступінь злоякісності пухлини не вище G2 та поява метастазів не раніше ніж через 6 місяців після першого оперативного втручання. Радіочастотна абляція метастазів печінки є операцією вибору у пацієнтів з метастатичними формами НЕП ПЗ, при неможливості виконання резекційних оперативних втручань або як редуційний метод лікування. Хірургічні втручання при поширених формах НЕП ПЗ достовірно покращують прогноз захворювання та віддалені результати лікування, однак підхід до таких пацієнтів повинен бути строго індивідуалізований, базуватися на даних анамнезу захворювання, результатах

повного обстеження та оцінюватися мультидисциплінарною командою лікарів спеціалізованих центрів.

Вперше в нашій роботі було проведено аналіз результатів двохетапного хірургічного лікування пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, коли на першому етапі пухлина була визнана нерезектабельною, в подальшому цим пацієнтам в терміни від 2 тижнів до 8 років, були виконані радикальні оперативні втручання. Ми прооперували 8 (8,7%) таких пацієнтів з нефункціонуючими НЕП ПЗ. Причинами відмови від видалення пухлини під час першого оперативного втручання, за даними інтраопераційного обстеження, у всіх пацієнтів була інвазія пухлини в магістральні судини, крім того у 1 (12,5%) пацієнта метастази в печінку та у 1 (12,5%) – інвазія пухлини в шлунок. Після проведеного дообстеження, достовірна інвазія пухлини в магістральні судини виявлена лише у 4 (50%) з цих пацієнтів. В подальшому 7 з 8 даних пацієнтів виконані радикальні оперативні втручання, з резекцією судин у 4 (50%) пацієнтів. Лише у 1 (12,5%) пацієнта, при повторній операції, випадок був визнаний неоперабельним внаслідок канцероматозу очеревини.

Таким чином, незважаючи на великі розміри пухлини, інвазію пухлини в судини та наявність віддалених метастазів, індивідуальний підхід з використанням сучасних протоколів обстеження та лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози дозволяє розширити покази до радикального хірургічного лікування таких пацієнтів та покращити віддалені результати.

Обов'язковим етапом обстеження пацієнтів з НЕП ПЗ, з метою встановлення остаточного діагнозу, стратифікації пухлин за сучасною класифікацією та вибору оптимальної тактики лікування, є патоморфологічне дослідження пухлини. Критеріями для встановлення морфологічного діагнозу були узагальнені результати макроскопічного, мікроскопічного, гістологічного та імуногістохімічного дослідження. Проліферативна активність пухлин була визначена за рівнем Ki 67, що на теперішній час є

основою сучасної класифікації НЕП [45,61,133]. Проведене імуногістохімічне дослідження гормональноактивних НЕП ПЗ довело значну перевагу в даній підгрупі пацієнтів з доброякісними НЕП G-1 – 62,5%, що на нашу думку обумовлено значною часткою інсуліном в даному дослідженні. В той же час, в підгрупі нефункціонуючих НЕП ПЗ переважали пухлини більш високого ступеня злоякісності НЕП G2 – 57,4%, а також в 27,7% випадків ми визначили НЕК G3, що є найбільш агресивними серед НЕП ПЗ та потребують хірургічного лікування за загальноприйнятими онкологічними принципами і подальшої специфічної терапії.

На теперішній час дискусійним питанням залишається достовірність встановлення остаточного діагнозу за даними пункційної біопсії НЕП ПЗ [94,110,115,144,204,310]. Проведений порівняльний аналіз результатів патоморфологічного дослідження пункційної біопсії та резекційного матеріалу в нашому дослідженні довів, що у 62,5% випадків, незважаючи на встановлений за результатами біопсії діагноз нейроендокринна пухлина ПЗ, ми спостерігали відмінності в оцінці ступеня проліферативної активності пухлини. Це вказує на недоліки оцінки ступеня диференціації пухлини за результатами пункційної біопсії у пацієнтів з НЕП ПЗ та можливі негативні наслідки тактики активного спостереження у пацієнтів з НЕП ПЗ низького ступеня злоякісності, визначеного за даними пункційної біопсії. Однак, в той же час, пункційна біопсія у всіх 100% пацієнтів дозволила провести доопераційну верифікацію діагнозу нейроендокринної пухлини та визначити оптимальну хірургічну тактику лікування, що вказує на важливість використання даного методу діагностики.

В нашій роботі проведена оцінка найближчих результатів лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що перенесли різні види оперативних втручань на ПЗ. За результатами аналізу даних хірургічного лікування пацієнтів з НЕП ПЗ, ми визначили, що за період дослідження зі 163 виконаних оперативних втручань, операції на

підшлунковій залозі склали 87,1% (138 операцій). В основній групі 100 операцій (93,4%), в групі порівняння 38 операцій (80,9%).

Післяопераційні ускладнення ми спостерігали у 15 (15,0%) пацієнтів основної групи та у 14 (36,8%) – групи порівняння. Найбільш частим ускладненням після операцій на ПЗ, в обох групах була зовнішня панкреатична нориця.

Порівняльний аналіз показників післяопераційних ускладнень в залежності від виду оперативного втручання (органозберігаючі чи резекційні операції) вказує на достовірно вищі показники виникнення ускладнень при органозберігаючих операціях в обох групах, що доводять і результати досліджень інших авторів. Це обумовлено більшою травмою підшлункової залози під час операції, виникненням гострого післяопераційного панкреатиту, не завжди точною інтраопераційною діагностикою пошкодження головної панкреатичної протоки та виникненням зовнішньої панкреатичної нориці [139,152,165,214,242].

Запропонована діагностично-лікувальна тактика, а також розроблений комплекс профілактичних заходів дозволили статистично достовірно знизити загальну частоту післяопераційних ускладнень з 36,8% в групі порівняння до 15,0% в основній групі. Аналогічна тенденція спостерігається як при органозберігаючих, так і при резекційних операціях на ПЗ. Також слід відмітити зниження кількості 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.

За даними проведеного уніваріантного та мультиваріантного аналізу прогностичних факторів впливу на виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з НЕП ПЗ, в залежності від характеру виконаних оперативних втручань були визначені найбільш важливі. Статистично значимими факторами, що впливають на виникнення ускладнень, при органозберігаючих операціях є відстань розташування пухлини від головної панкреатичної

протоки, вік пацієнта понад 55 років, локалізація пухлини в головці ПЗ та інтраопераційна крововтрата понад 500 мл. Тоді, як при резекційних операціях достовірними факторами ризику визначені: м'яка щільність ПЗ, а також, як і при органозберігаючих операціях інтраопераційна крововтрата та вік пацієнта. В той же час, діаметр загальної панкреатичної протоки, що за даними літератури є важливим фактором прогнозу при виконанні панкреатодуоденальних резекцій, за результатами нашого дослідження не мав суттєвого впливу, що ми пов'язуємо з незначною кількістю ПДР в нашому дослідженні та використання запропонованого методу формування панкреатосюноанастомозу у пацієнтів основної групи (Патент на корисну модель №109615, від 25.08.2016).

В нашому дослідженні велику увагу приділено розробці нових та удосконаленню існуючих методів профілактики післяопераційних ускладнень, що дозволило статистично достовірно знизити їх кількість. З метою зменшення кількості інтраопераційної крововтрати та покращення перебігу післяопераційного періоду, ми розробили та впровадили в практику метод виконання панкреатодуоденальної резекції, що дозволив значно зменшити інтраопераційну крововтрату при мобілізації панкреатодуоденального комплексу, зменшити тривалість оперативного втручання та уникнути потреби гемотрансфузії (Патент на корисну модель № 109618, від 10.09.2016).

З метою розробки ефективної лікувальної тактики пацієнтів з НЕП ПЗ в роботі проведено оцінку віддалених результатів лікування 106 (68,8%) хворих з НЕП ПЗ. Загальна 3-річна виживаність пацієнтів з НЕП ПЗ склала 77,4%, 5-річна 67,0%, медіана загальної виживаності всіх пацієнтів в нашому дослідженні досягнута не була.

Віддалені результати хірургічного лікування ми оцінили у 44 пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ, середній термін спостереження склав 43,2 міс. За результатами аналізу оцінки специфічної виживаності за методом Kaplan-Meier, у пацієнтів з гормональноактивними НЕП ПЗ 3-річна

виживаність склала 90,9%, 5 – річна – 81,8%. Результати нашого дослідження вказують, що найбільш сприятливий прогноз мають спорадичні інсуліноми ПЗ, тоді, як пацієнти з гастриномами ПЗ мають значно гірший прогноз захворювання, що співпадає з даними літератури [130,134,278,308].

Результати лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози ми оцінили у 62 пацієнтів. Розрахункова медіана виживаності у них склала 76 місяців, загальне 3-річне виживання – 67,7%, 5-річне виживання – 56,5%. За результатами нашого дослідження, ми виявили, що за перші 3 роки показник смертності пацієнтів з ННЕП ПЗ, значно вищий ніж за наступні 2 роки, що пов'язано з несприятливим прогнозом у пацієнтів з нейроендокринними карциномами G3, незважаючи на адекватно проведене лікування. Результати проведеного порівняльного аналізу загальної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, вказують на статистично достовірно вищі результати у пацієнтів з гормональноактивними пухлинами ніж з нефункціонуючими ($F=3,29$, $p=0,0003$), що пов'язано з різницею ступеня диференціації пухлин в даних групах.

За даними проведеного нами аналізу оцінки загальної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, в залежності від ступеня злоякісності пухлини, виявлено статистично достовірну різницю даних показників у пацієнтів всіх трьох груп ($\chi^2=37,3$, $p=0,0001$). 3-річна та 5-річна виживаність у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами G1 склала 94,6% та 89,2%, при НЕП G2 – 78,4% та 66,7% та при НЕК G3 – 38,9% та 22,2% відповідно. НЕК G3 мають найбільш несприятливий прогноз захворювання, на що вказує більшість дослідників, та їхні віддалені результати лікування співставні з такими при протокових аденокарциномах, що є важливим фактором вибору оптимальної тактики лікування даних пацієнтів [5,195,288,290,337].

За результатами вперше проведеного багатомірного логістичного регресійного аналізу для визначення незалежних прогностичних факторів безрецидивної виживаності пацієнтів з НЕП ПЗ, ми визначили, що до найбільш вагомих факторів відноситься виконання радикальної операції (R0

резекції), ступінь диференціації пухлини (G1), відсутність віддалених метастазів та гормональна активність пухлини. Слід зазначити, що останній фактор є достатньо специфічним для нашого дослідження та не може в такому вигляді бути інтерпольований на безрецидивну виживаність в інших когортах пацієнтів з НЕП ПЗ, що пов'язано зі значною часткою інсуліном в групі гормональноактивних пухлин в нашому дослідженні, які мають найбільш доброякісний перебіг захворювання серед усіх гормональноактивних НЕП ПЗ.

За даними проведеного дослідження, ми визначили, що пацієнти з НЕП ПЗ мають достатньо високий показник загальної специфічної виживаності після адекватно проведеного хірургічного лікування, що значно перевищує аналогічні показники при різних формах інших пухлин ПЗ. Основними факторами, що впливають на віддалені результати пацієнтів з НЕП ПЗ є радикальність виконаної операції, ступінь проліферативної активності пухлини та гормональна активність. Однак, як зазначалося вище, ми вважаємо останній показник є специфічним для невивіркованої групи пацієнтів з НЕП ПЗ. Віддалені результати лікування нейроендокринних карцином G3 є найбільш несприятливі, що вказує на доцільність виконання стандартних резекційних втручань на ПЗ за загальноприйнятими онкологічними принципами, як при протокових аденокарциномах та пошуку додаткових специфічних методів лікування в післяопераційному періоді.

Таким чином, проблема діагностики та лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози є актуальною. Збільшення виявлення захворювання останнім часом та відсутність чітких протоколів обстеження даних пацієнтів вимагає впровадження в практику стандартизованої діагностично-лікувальної тактики. Лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози повинно базуватися на даних комплексного обстеження з використанням сучасних специфічних методів дослідження, що дозволяє встановити правильний діагноз та визначити оптимальну тактику хірургічного лікування, що є єдиним радикальним методом лікування пацієнтів з

нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Все це можливо забезпечити в спеціалізованих центрах з використанням мультидисциплінарного підходу, що достовірно покращує віддалені результати лікування, це доводять дослідження К. Oberg та спів., а також результати нашої роботи [338].

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 раковомембріональний 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 злоякісності (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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood / I. M. Modlin, I. Drozdov, M. Kidd // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. 1 – 12.
2. Caplin M. E. Handbook of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumours / M. E. Caplin, J. C. Yao. – Bristol: BioScientifica, 2011. – 224 p.
3. Modlin I. M. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment / I. M. Modlin, K. Öberg. – Felsenstein CCCP: Hannover, 2008. – 464 p.
4. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours / E. T. Janson, H. Sorbye, S. Welin [et al.] // *Acta Oncol*. – 2010. – Vol. 49. – P. 740 – 756.
5. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification / G. Klöppel, A. Couvelard, A. Perren [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 90. – P. 162 – 166.
6. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum / J. P. Boudreaux, D. S. Klimstra, M. M. Hassan [et al.] // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 753 – 766.
7. Plockinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors / U. Plockinger, B. Wiedenmann, W. W. De Herder // *Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 90. – P. 159 – 161.
8. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors / M. Falconi, B. Eriksson, G. Kaltsas [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 103. – P. 153 – 171.

9. Oberg K. E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors / K. E. Oberg // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, suppl. 7. – P. 72 – 80.
10. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas / R. Garcia-Carbonero, H. Sorbye, E. Baudin [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2016. – Vol. 103. – P. 186 – 194.
11. Chiruvella A. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / A. Chiruvella, D. A. Kooby // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 25. – P. 401 – 421.
12. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis / T. Ito, H. Igarashi, K. Nakamura [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 50. – P. 58 – 64.
13. Vanderveen K. Insulinoma / K. Vanderveen, C. Grant // *Cancer. Treat. Res.* – 2010. – Vol. 153. – P. 235 – 252.
14. Distal pancreatic resection for neuroendocrine tumors: is laparoscopic really better than open? / D. Xourafas, A. Tavakkoli, T. E. Clancy [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol. 19. – P. 831 – 840.
15. An unusual presentation of a carcinoid tumor of the common bile duct / A. Jethava, V. Muralidharan, T. Mesologites [et al.] // *J. O. P.* – 2013. – Vol. 14. – P. 85 – 87.
16. Tsoucalas G. The eminent German pathologist Siegfried Oberndorfer (1876–1944) and his landmark work on carcinoid tumors / G. Tsoucalas, M. Karamanou, G. Androutsos // *Ann. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 98 – 100.
17. Imamura Masayuki. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors / Masayuki Imamura // *World J. Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 16. – P. 4519.
18. Friedrich Feyrter: a precise intellect in a diffuse system / M. C. Champaneria, I. M. Modlin, M. Kidd [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 83. – P. 394 – 404.

19. 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.
20. Surgical treatment of pancreatic insulinomas in the era of laparoscopy / C. Y. Lo, W. F. Chan, C. M. Lo [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2004. – Vol. 18. – P. 297 – 302.
21. Abboud Bassam. Occult sporadic insulinoma: Localization and surgical strategy / Bassam Abboud // *World J. Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 14. – P. 657.
22. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban [et al.]. – France: IARC, 2010. – 417 p.
23. Predicting aggressive behavior in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors / J. Cherenfant, S. J. Stocker, M. K. Gage [et al.] // *Surgery.* – 2013. – Vol. 154. – P. 785 – 791.
24. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival / J. S. Hill, J. T. Mcphee, T. P. Mcdade [et al.] // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115. – P. 741 – 751.
25. Raymond E. New treatments of pancreatic neuroendocrine tumors: why using them? How to use them? / E. Raymond, P. Ruszniewski // *Targ. Oncol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 91 – 92.
26. Mateo J. Circulating biomarkers of response to sunitinib in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data and clinical outlook / J. Mateo, J. V. Heymach, A. J. Zurita // *Mol. Diagn. Ther.* – 2012. – Vol. 16. – P. 151 – 161.
27. Bettini R. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours / R. Bettini, L. Boninsegna, W. Mantovani // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19, N 5. – P. 903 – 908.

28. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors / M. Falconi, D. K. Bartsch, B. Eriksson [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 95. – P. 120 – 134.

29. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas / U. F. Pape, A. Perren, B. Niederle [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 95. – P. 135 – 156.

30. 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.

31. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms / G. Delle Fave, D. J. Kwkkeboom, E. Van Cutsem [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 95. – P. 74 – 87.

32. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States / J. C. Yao, M. Hassan, A. Phan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3063 – 3072.

33. Population-based study of islet cell carcinoma / J. C. Yao, M. P. Eisner, C. Leary [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 3492 – 3500.

34. Elston M. S. Insulinoma localization using hepatic venous sampling with selective arterial calcium stimulation: should a fixed calcium dose be used? / M. S. Elston, M. J. Swarbrick, J. V. Conaglen // *Clin. Endocrinology*. – 2005. – Vol. 63. – P. 477 – 481.

35. Insulinoma of the pancreas / D. M. O'hanlon, E. Clarke, H. M. Fenlonc [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 182. – P. 73 – 74.

36. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium / J. L. Doppman, D. L. Miller, R. Chang [et al.] // *Radiology*. – 1991. – Vol. 178. – P. 237 – 241.

37. Intra–abdominal pressure and abdominal perfusion pressure: which is a better marker of severity in patients with severe acute pancreatitis / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1426 – 1432.
38. Diagnosis and surgical treatment of multiple endocrine neoplasia / G.–W. Zhou, Y. Wei, X. Chen [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2009. – Vol. 122, N 13. – P. 1495 – 1500.
39. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations / A. Sundin, M. P. Vullierme, G. Kaltsas [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 90. – P. 167 – 183.
40. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111) In–pentetreotide / D. J. Kwekkeboom, E. P. Krenning, K. Scheidhauer [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 90. – P. 184 – 189.
41. Generation and characterization of human insulin–releasing cell lines / L. Labriola, M. G. Peters, K. Krogh [et al.] // *BMC Cell Biol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 49.
42. Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors / M. H. Kulke, J. Bendell, L. Kvolts [et al.] // *J. Hematol. Oncol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 29.
43. Lee L. S. Review Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and the Role of Endoscopic Ultrasound / L. S. Lee // *Gastroent. Hepat.* – 2010. – Vol. 6, N 8. – P. 520 – 522.
44. Review of the pathogenesis, diagnosis, and management of type I gastric carcinoid tumor / L. Zhang, J. Ozao, R. Warner [et al.] // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 1879 – 1886.
45. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / G. Kloppel // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 1 – 16.
46. VIPoma syndrome: challenges in management / N. Adam, S. S. Lim, V. Ananda [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2010. – Vol. 51. – P. 129 – 132.

47. Sporadic pancreatic vasoactive intestinal peptide-producing tumor (VIPoma) in a 47-year-old male / A. Abu-Zaid, A. Azzam, Z. Abudan [et al.] // *Hematol. Oncol. Stem. Cell. Ther.* – 2014. – Vol. 7. – P. 109 – 115.
48. Ventricular fibrillation resulting from electrolyte imbalance reveals vipoma in MEN1 syndrome / T. Cavalli, F. Giudici, R. Santi [et al.] // *Fam. Cancer.* – 2016. – Vol 15. – P. 645 – 649.
49. Multiple-phase spiral CT findings of pancreatic vasoactive intestinal peptide-secreting tumor: A case report / Y. Chen, D. Shi, F. Dong [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 10. – P. 2351 – 2354.
50. Pancreatic VIPoma. Report of one case / A. Urdangarin, G. Iniguez, C. Benavides [et al.] // *Rev. Med. Chil.* – 2010. – Vol. 138. – P. 841 – 846.
51. Yalcin S. Advances in the systemic treatment of pancreatic neuroendocrine tumors / S. Yalcin // *Canc. Treat. Rev.* – 2011. – Vol. 37. – P. 127 – 132.
52. Aggressive multi-visceral pancreatic resections for locally advanced neuroendocrine tumours. Is it worth it? / M. A. Hilal, M. Jw. Mcphail, B. A. Zeidan [et al.] // *J. Pancreas. (Online).* – 2009. – Vol. 18, N 10. – P. 276 – 279.
53. Glucagonoma and Glucagonoma Syndrome: A Case Report with Review of Recent Advances in Management / A. Al-Faouri, K. Ajarma, S. Alghazawi [et al.] // *Case Rep. Surg.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1484089.
54. Management of Nonfunctioning Pancreatic Endocrine Tumors in the Context of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome / D. Botsios, T. Tsachalis, K. Vasiliadis [et al.] // *J. Gastrointestin. Liver. Dis.* – 2007. – Vol. Vol. 16, N 3. – P. 257 – 262.
55. Sadowski S. M. Management of pancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN 1 / S. M. Sadowski, F. Triponez // *Gland. Surg.* – 2015. – Vol. 4. – P. 63 – 68.
56. Deciphering von Hippel-Lindau (VHL/Vhl)-associated pancreatic manifestations by inactivating Vhl in specific pancreatic cell populations / H. C. Shen, A. Adem, K. Ylaya [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – P. 4897.

57. Long-term Prognosis of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel–Lindau Disease Is Favorable and Not Influenced by Small Tumors Left in Place / L. De Mestier, S. Gaujoux, J. Cros [et al.] // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 262. – P. 384 – 388.
58. Synchronous neuroendocrine tumors in both the pancreas and ileum: A case report / T. Tsunenari, S. Aosasa, S. Ogata [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2016. – Vol. 22. – P. 47 – 50.
59. Niccoli P. Neuroendocrine well-differentiated pancreatic tumors / P. Niccoli // *Rev. Prat.* – 2015. – Vol. 65. – P. 461 – 465.
60. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut / C. Capella, P. U. Heitz, H. Hofler [et al.] // *Virchows Arch.* – 1995. – Vol. 425. – P. 547 – 560.
61. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors / E. Pasaoglu, N. Dursun, G. Ozyalvacli [et al.] // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2015. – Vol. 19. – P. 81 – 87.
62. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / U. F. Pape, H. Jann, J. Muller–Nordhorn [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 256 – 265.
63. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems / D. S. Klimstra, I. R. Modlin, D. Coppola [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39. – P. 707 – 712.
64. Prognostic factors in 151 patients with surgically resected non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours / K. B. Song, S. C. Kim, J. H. Kim [et al.] // *ANZ J. Surg.* – 2014. – Vol. 86. – P. 563 – 567.
65. Survival Analyses for Patients With Surgically Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors by World Health Organization 2010 Grading Classifications and American Joint Committee on Cancer 2010 Staging Systems / M. Yang, N. W. Ke, L. Zeng [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94. – P. 2156.

66. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study / G. Rindi, M. Falconi, C. Klersy [et al.] // *J. Natl. Canc. Inst.* – 2012. – Vol. 104. – P. 764 – 777.

67. Prognostic Validity of the American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Midgut Neuroendocrine Tumors / J. R. Strosberg, J. M. Weber, M. Feldman [et al.] // *J. Clin. Oncology.* – 2012. – Vol. 31. – P. 420 – 425.

68. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system / G. Rindi, G. Kloppel, H. Alhman [et al.] // *Virchows Arch.* – 2006. – Vol. 449. – P. 395 – 401.

69. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma / M. Falconi, U. Plockinger, D. J. Kwekkeboom [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 84. – P. 196 – 211.

70. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations / M. Lesurtel, Vincenzo Nagorney Dm Fau – Mazzaferro, Robert T. Mazzaferro V Fau – Jensen [et al.] // *H. P. B.* – 2015. – Vol. 17. – P. 17 – 22.

71. Hormone profiling, WHO 2010 grading, and AJCC/UICC staging in pancreatic neuroendocrine tumor behavior / E. Morin, S. Cheng, O. Mete [et al.] // *Cancer Med.* – 2013. – Vol. 2. – P. 701 – 711.

72. Имянитов Е. Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей / Е. Н. Имянитов // *Практ. онкология.* – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 202 – 205.

73. Mckenna L. R. Update on pancreatic neuroendocrine tumors / L. R. Mckenna, B. H. Edil // *Gland Surg.* – 2014. – Vol. 3. – P. 258 – 275.

74. Alsamarai S. Updates in Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma / S. Alsamarai, S. K. Libutti, M. W. Saif // *J. Pancreas (Online).* – 2010. – Vol. 11, N 4. – P. 336 – 340.

75. Stathmin in pancreatic neuroendocrine neoplasms: a marker of proliferation and PI3K signaling / S. Schimmack, A. Taylor, B. Lawrence [et al.] // *Tumour Biol.* – 2015. – Vol. 36. – P. 399 – 408.

76. Pancreastatin predicts survival in neuroendocrine tumors / S. K. Sherman, J. E. Maxwell, M. S. O'dorisio [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 2971 – 2980.

77. Immunohistochemical expression and prognostic value of ER, PR and HER2/neu in pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumors / T. Arnason, H. L. Sapp, P. J. Barnes [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2011. – Vol. 93. – P. 249 – 258.

78. Progesterone receptor and PTEN expression predict survival in patients with low- and intermediate-grade pancreatic neuroendocrine tumors / J. S. Estrella, R. R. Broaddus, A. Mathews [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 138. – P. 1027 – 1036.

79. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? / P. Santhanam, S. Chandramahanti, A. Kroiss [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2015. – Vol. 42. – P. 1144 – 1155.

80. Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors / S. Crippa, S. Partelli, G. Zamboni [et al.] // *Surgery.* – 2014. – Vol. 155. – P. 145 – 153.

81. Histopathology of NET: Current concepts and new developments / A. M. Schmitt, A. Blank, I. Marinoni [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 30. – P. 33 – 43.

82. Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме МЭН 1-го типа / А. В. Егоров, Г. Х. Мусаев, С. А. Кондрашин [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2010. – Т. 15, № 3. – P. 25 – 30.

83. The clinical implications and biologic relevance of neurofilament expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / S. Schimmack, B. Lawrence, B. Svejda [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – P. 2763 – 2775.

84. Luttges J. What's new? The 2010 WHO classification for tumours of the pancreas / J. Luttges // *Pathologe.* – 2011. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 332 – 336.

85. Нейроэндокринные “нефункционирующие” опухоли поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, И. М. Буриев, З. А. Абдулкеримов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2004. – № 3. – Р. 4 – 9.
86. Caplin M. Нейроэндокринные опухоли / М. Caplin, L. Kvols. – М.: Практическая медицина, 2010. – 224 с.
87. Chromogranin A is a reliable biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in an Asian population of patients / W. C. Chou, Y. S. Hung, J. T. Hsu [et al.] // Neuroendocrinology. – 2012. – Vol. 95. – P. 344 – 350.
88. Lyubimova N. V. Chromogranin As a Biochemical Marker of Neuroendocrine Tumors / N. V. Lyubimova, T. K. Churikova, N. E. Kushlinskii // Bull. Exp. Biol. Med. – 2016. – Vol. 160. – P. 702 – 704.
89. Морфологические критерии злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (30–летний опыт) / Н. А. Майстренко, В. А. Кубышкин, А. В. Егоров [и др.] // Анналы хирургии. – 2007. – Т. 3. – С. 41 – 46.
90. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease / I. M. Modlin, B. I. Gustafsson, S. F. Moss [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 17. – P. 2427 – 2443.
91. Franchi G. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumors: a new "must"? / G. Franchi, M. F. Manzoni // Gland. Surg. – 2014. – Vol. 3. – P. 219 – 221.
92. Phosphorylated Histone H3 (PHH3) Is a Superior Proliferation Marker for Prognosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / V. Villani, K. K. Mahadevan, M. Ligorio [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 23. – P. 1 – 9.
93. Гуревич Л. Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно–кишечного тракта / Л. Е. Гуревич // Практ. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 193 – 201.
94. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumours: an opportunity for pre-operative grading / C. Piani, G. M. Franchi, C. Cappelletti [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2008. – Vol. 15. – P. 175 – 181.

95. Егоров А. В. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства / А. В. Егоров, И. А. Васильев // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 23 – 27.
96. Modified intra–arterial calcium stimulation with venous sampling test for preoperative localization of insulinomas / L. Defreyne, K. KoñNig, M. M. Lerch [et al.] // *Abdom. Imaging*. – 1998. – Vol. 23. – P. 322 – 331.
97. Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management / T. M. O’doriso, E. A. Woltering Gregg Mamikunian, A. I. Vinik, Vay Liang W. (Bill) Go. – Inter. Science Institute, 2009. – 259 p.
98. Unusual complication of a pancreatic neuroendocrine tumor presenting with malignant hypercalcemia / G. Kanakis, G. Kaltsas, D. Granberg [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 627 – 631.
99. Transarterial embolization therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: CEPO review and clinical recommendations / G. Boily, Luc Villeneuve Jp Fau – Lacoursiere, Prosanto Lacoursiere L. Fau – Chaudhury [et al.] // *H. P. B.* – 2015. – Vol. 17. – P. 52 – 65.
100. Variable impact of complications in general surgery: a prospective cohort study / E. Bosma, E. J. Veen, M. A. De Jongh [et al.] // *Can. J. Surg.* – 2012. – Vol. 55. – P. 163 – 170.
101. Усенко А. Ю. Диагностика и хирургическое лечение органического гиперинсулинизма: автореф. дис. ...д–ра мед. наук / А. Ю. Усенко. – К., 1998. – 30 с.
102. Surgical Experience with Pancreatic and Periapillary Cancer / F. P. Herter, A. M. Cooperman, T. N. Ahlborn [et al.] // *Ann. Surg.* – 1982. – Vol. 195, N 3. – P. 274 – 281.
103. Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / А. В. Егоров, Н. М. Кузин. – М.: Медицина, 2001. – 208 с.
104. Successful Preoperative Localization of a Small Pancreatic Insulinoma by Diffusion–Weighted MRI / A. Anaye, A. Mathieu, J. Closset [et al.] // *J. Pancreas (Online)*. – 2009. – Vol. 10, N 5. – P. 528 – 531.

105. 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.
106. Machado M. C. C. Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 / M. C. C. Machado // *Clinics.* – 2012. – Vol. 67. – P. 145 – 148.
107. Pancreatic fistulae after pancreatic resections for neuroendocrine tumours compared with resections for other lesions / J. J. Atema, A. P. Jilesen, O. R. Busch [et al.] // *H. P. B. (Oxford).* – 2015. – Vol. 17. – P. 38 – 45.
108. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference / A. Kennedy, L. Bester, R. Salem [et al.] // *H. P. B. (Oxford).* – 2015. – Vol. 17. – P. 29 – 37.
109. Oberstein P. E. Safety and efficacy of everolimus in adult patients with neuroendocrine tumors / P. E. Oberstein, M. W. Saif // *Clin. Med. Insights Oncol.* – 2012. – Vol. 6. – P. 41 – 51.
110. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index / B. Weynand, I. Borbath, V. Bernard [et al.] // *Cytopathology.* – 2014. – Vol. 25. – P. 389 – 395.
111. Bone lesions in recurrent glucagonoma: A case report and review of literature / C. Ghetie, D. Cornfeld, V. S. Ramfidis [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2012. – Vol. 4. – P. 152 – 155.
112. Different Hormonal Expression Patterns Between Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Metastatic Sites / H. Kimura, T. Ohtsuka, T. Fujimoto [et al.] // *Pancreas.* – 2015. – Vol. 45 (7). – P. 947 – 952.
113. Estimated pancreatic parenchymal remnant volume accurately predicts clinically relevant pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M. Kanda, T. Fujii, M. Suenaga [et al.] // *Surgery.* – 2014. – Vol. 156. – P. 601 – 610.

114. Calcium Infusion A New Provocative Test for Insulinomas / E. L. Kaplan, A. H. Rubenstein, R. Evans [et al.] // *Ann. Surg.* – 1979. – Vol. 190, N 4. – P. 501 – 506.
115. Neuroendocrine gastro–entero–pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up / K. Oberg, U. Knigge, D. Kwekkeboom [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, suppl. 7. – P. 124 – 130.
116. Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between pre–operative selective arterial calcium stimulation studies and post–operative pathologic findings / B. Kenney, Lihui Tormey Ca Fau – Qin, Julie Ann Qin L Fau – Sosa [et al.] // *J. Pancreas. (Online).* – 2008. – Vol. 9, N 4. – P. 504 – 511.
117. Lewis M. A. Preoperative assessment of the pancreas in multiple endocrine neoplasia type 1 / M. A. Lewis, G. B. Thompson, W. F. Young Jr. // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36. – P. 1375 – 1381.
118. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes / R. T. Jensen, G. Cadiot, M. L. Brandi [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 95. – P. 98 – 119.
119. Iihara Masatoshi. Recent Advances in Minimally Invasive Pancreatic Surgery / Masatoshi Iihara, Takao Obara // *Asian. J. Surg.* – 2003. – Vol. 26, N 2). – P. 86 – 91.
120. Multi–visceral resection of pancreatic VIPoma in a patient with sinistral portal hypertension / D. L. Joyce, K. Hong, E. K. Fishman [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 80.
121. Kimura W. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors / W. Kimura, K. Tezuka, I. Hirai // *Surg. Today.* – 2011. – Vol. 41. – P. 1332 – 1343.
122. Критерии дифференциальной диагностики нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы при МСКТ / Н. Ю. Макеева–Малиновская, Г. Г. Кармазановский, Н. А. Карельская [и др.] // *Мед. визуализация.* – 2013. – № 4. – С. 140 – 143.

123. Кондрашин С. А. Диагностика органического гиперинсулинизма / С. А. Кондрашин, А. В. Егоров, А. Н. Лотов // Мед. визуализация. – 2002. – № 2. – С. 43 – 47.
124. Liu E. Everolimus in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest findings and interpretations / E. Liu, P. Marincola, K. Öberg // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 6, N 5. – P. 412 – 419.
125. Tang C. Expression of peptide receptors in human endocrine tumours of the pancreas / C. Tang, C. B. Biemond I Fau – Lamers, C. B. Lamers // *Gut.* – 1997. – Vol. 40. – P. 267 – 271.
126. Holzer K. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: targeted diagnostics and therapy / K. Holzer // *Chirurg.* – 2014. – Vol. 85. – P. 731 – 744.
127. Histone H1x is highly expressed in human neuroendocrine cells and tumours / J. Warneboldt, F. Haller, O. Horstmann [et al.] // *B. M. C. Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 388.
128. A systematic review and meta-analysis of the clinicopathologic characteristics of cystic versus solid pancreatic neuroendocrine neoplasms / Y. X. Koh, A. Y. Chok, H. L. Zheng [et al.] // *Surgery.* – 2014. – Vol. 156. – P. 83 – 96.
129. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition / M. N. Wente, J. A. Veit, C. Bassi [et al.] // *Surgery.* – 2007. – Vol. 142. – P. 20 – 25.
130. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE) / E. Martin-Perez, J. Capdevila, D. Castellano [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 98. – P. 156 – 168.
131. Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of bile leak after a liver resection and the role of routine operative drainage: an international multicentre study / M. Brooke-Smith, Shahid

Figueras J Fau – Ullah, Myrddin Ullah S Fau – Rees [et al.] // HPB. – 2015. – Vol. 17. – P. 46 – 51.

132. Norton J. A. Resolved and Unresolved Controversies in the Surgical Management of Patients With Zollinger–Ellison Syndrome / J. A. Norton, R. T. Jensen // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P. 757 – 773.

133. Role of Ki-67 proliferation index in the assessment of patients with neuroendocrine neoplasias regarding the stage of disease / H. C. Miller, P. Drymoussis, R. Flora [et al.] // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38. – P. 1353 – 1361.

134. Sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: prognostic significance of incidental diagnosis / D. J. Birnbaum, S. Gaujoux, R. Cherif [et al.] // *Surgery.* – 2014. – Vol. 155. – P. 13 – 21.

135. Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumor with extensive calcification / S. Sasaki, H. Mukai, A. Sugahara [et al.] // *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* – 2015. – Vol. 112. – P. 1334 – 1340.

136. Pancreatic neuroendocrine neoplasms / K. Beiderwellen, A. Sabet, T. C. Lauenstein [et al.] // *Radiologe.* – 2016. – Vol. 56. – P. 348 – 354.

137. Matthews J. B. Prevention, evaluation, and treatment of leaks after pancreatic surgery / J. B. Matthews // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1327 – 1328.

138. Endoscopic ultrasound–guided fine–needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors: a study of 48 cases / P. Chatzipantelis, C. Salla, P. Konstantinou [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 114. – P. 255 – 262.

139. Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review of the evidence / D. J. Kagedan, M. Ahmed, K. S. Devitt [et al.] // *H. P. B. (Oxford).* – 2015. – Vol. 17. – P. 11 – 16.

140. Evaluation of a predictive model for pancreatic fistula based on amylase value in drains after pancreatic resection / S. Partelli, D. Tamburrino, S. Crippa [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2014. – Vol. 208. – P. 634 – 639.

141. Extended pancreatoduodenectomy as defined by the International Study Group for Pancreatic Surgery is associated with worse survival but not with

increased morbidity / P. R. De Reuver, A. Mittal, M. Neale [et al.] // *Surgery*. – 2015. – Vol. 158. – P. 183 – 190.

142. Hemostatic Agents in Hepatobiliary and Pancreas Surgery: A Review of the Literature and Critical Evaluation of a Novel Carrier–Bound Fibrin Sealant (TachoSil) / K. A. Simo, E. M. Hanna, D. K. Imagawa [et al.] // *ISRN Surg*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 729086.

143. Impact of postoperative pancreatic fistula on surgical outcome—the need for a classification–driven risk management / A. S. Frymerman, J. Schuld, P. Ziehen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg*. – 2010. – Vol. 14. – P. 711 – 718.

144. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS–guided FNA: a systematic review / K. X. Wang, Q. W. Ben, Z. D. Jin [et al.] // *Gastrointest. Endosc*. – 2011. – Vol. 73. – P. 283 – 290.

145. State–of–the–art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / E. P. Tamm, P. Bhosale, J. H. Lee [et al.] // *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. – 2016. – Vol. 25. – P. 375 – 400.

146. Anderson C. W. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / C. W. Anderson, J. J. Bennett // *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. – 2016. – Vol. 25. – P. 363 – 374.

147. Oberg K. Diagnostic work–up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / K. Oberg // *Clinics*. – 2012. – Vol. 67. – P. 109 – 112.

148. Initial impact of a systematic multidisciplinary approach on the management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor / G. Tamagno, K. Sheahan, S. J. Skehan [et al.] // *Endocrine*. – 2013. – Vol. 44. – P. 504 – 509.

149. Contrast–Enhanced Ultrasound of the Pancreas –a Method Beyond its Potential or a New Diagnostic Standard? / R. Badea, A. Seicean, B. Diaconu [et al.] // *J. Gastrointest. Liver. Dis*. – 2009. – Vol. 18, N 2. – P. 237 – 242.

150. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas / G. Mcauley, H. Delaney, J. Colville [et al.] // *Clin. Radiol*. – 2005. – Vol. 60. – P. 1039 – 1050.

151. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial / Claudio Bassi, Massimo Falconi, Enrico Molinari [et al.] // *Surgery*. – 2003. – Vol. 134. – P. 766 – 771.

152. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of post-pancreatectomy hemorrhage in a high-volume center / R. Grutzmann, F. Ruckert, N. Hippe-Davies [et al.] // *Surgery*. – 2012. – Vol. 151. – P. 612 – 620.

153. Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum / H. Ilhan, W. P. Fendler, C. C. Cyran [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 164 – 171.

154. Lairmore T. C. Endocrine pancreatic tumors / T. C. Lairmore, J. F. Moley // *Scandinav. J. Surg.* – 2004. – Vol. 93. – P. 311 – 315.

155. Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer—a systematic review / S. Gillen, T. Schuster, H. Friess [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2012. – Vol. 203. – P. 496 – 502.

156. Oberg K. Imaging of Neuroendocrine Tumors / K. Oberg, A. Sundin // *Front Horm. Res.* – 2016. – Vol. 45. – P. 142 – 151.

157. Endovascular obliteration of bleeding duodenal varices in patients with liver cirrhosis / C. A. Zamora, K. Sugimoto, M. Tsurusaki [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 73 – 79.

158. Localization and Surgical Treatment of Occult Insulinomas / J. A. Norton, T. H. Shawker, J. L. Doppman [et al.] // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 212, N 5. – P. 615 – 620.

159. The methods of reconstruction of pancreatic digestive continuity after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials / S. H. Yang, K. F. Dou, N. Sharma [et al.] // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 2290 – 2297.

160. Tanaka S. Molecular Pathogenesis and Targeted Therapy of Pancreatic Cancer / S. Tanaka // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 23. – P. 197 – 205.

161. Necrosis and angioinvasion predict adverse outcome in pancreatic neuroendocrine tumors after curative surgical resection: results of a single-center series / R. Demir, J. Pohl, A. Agaimy [et al.] // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 2764 – 2772.

162. Long-term outcome of laparoscopic surgery for pancreatic neuroendocrine tumors / S. P. Haugvik, I. P. Marangos, B. I. Rosok [et al.] // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37. – P. 582 – 590.

163. Spectrum of magnetic resonance imaging findings in pancreatic and other abdominal manifestations of Von Hippel–Lindau disease in a series of 23 patients: a pictorial review / R. Graziani, S. Mautone, M. Vigo [et al.] // *J. O. P.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1 – 18.

164. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases / A. Frilling, G. C. Sotiropoulos, J. Li [et al.] // *H. P. B. (Oxford)*. – 2010. – Vol. 12. – P. 361 – 379.

165. Neuroendocrine pancreatic tumors are risk factors for pancreatic fistula after pancreatic surgery / V. Fendrich, Mk. Merz, J. Waldmann [et al.] // *Dig. Surg.* – 2011. – Vol. 28, N 4. – P. 263 – 269.

166. Correlation of chromogranin A levels and somatostatin receptor scintigraphy findings in the evaluation of metastases in carcinoid tumors / S. Namwongprom, F. C. Wong, U. Tateishi [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 22. – P. 237 – 243.

167. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients / M. Kawai, M. Tani, H. Terasawa [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244. – P. 1 – 7.

168. Hemostatic agents in hepatobiliary and pancreas surgery: A review of the literature and critical evaluation of a novel carrier-bound fibrin sealant

(TachoSil) / K. A. Simo, E. M. Hanna, D. K. Imagawa [et al.] // *Int. Schol. Research Network*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1 – 12.

169. The influence of prognostic factors and adjuvant chemoradiation on survival after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma / T. N. Showalter, T. Zhan, P. R. Anne [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1411 – 1416.

170. Christensen C. The somatostatin analog SMS 201–995 in long-term treatment of vipoma / C. Christensen // *Postgraduate Med. J.* – 1987. – Vol. 63. – P. 287 – 289.

171. Somatostatin receptor immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: comparison between manual and automated evaluation / D. Kaemmerer, M. Hommann, M. Athellogou [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7, N 8. – P. 4971 – 4980.

172. Cimitan M. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role / M. Cimitan // *Ann. Oncology.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1135 – 1141.

173. Detection of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 by somatostatin receptor scintigraphy and immunohistochemistry: clinical implications in the diagnostic and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / F. Sclafani, C. Carnaghi, L. Di Tommaso [et al.] // *Tumori.* – 2011. – Vol. 97. – P. 620 – 628.

174. Hanson M. W. Scintigraphic evaluation of neuroendocrine tumors / M. W. Hanson // *Applied Radiology.* – 2001. – Vol. 30, N 6. – P. 11 – 17.

175. The influence of somatostatin receptor scintigraphy during preoperative staging of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours / A. P. Jilesen, S. J. Hoefnagel, O. R. Busch [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2016. – Vol. 71. – P. 537 – 542.

176. Chan J. Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors / J. Chan, M. Kulke // *Curr. Treat. Options. Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 365 – 379.
177. Therapeutic Strategies for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Segmental Portal Hypertension / F. Dumont, Y. Goudard, C. Caramella [et al.] // *World J. Surg.* – 2015. – Vol. 39. – P. 1974 – 1980.
178. Van Haren R. M. Intraoperative Hand Held Gamma Probe Detection of a Recurrent Nonfunctional Neuroendocrine Tumor / R. M. Van Haren, T. L. Fitzgerald // *J. Pancreas (Online)*. – 2008. – Vol. 9, N 6. – P. 704 – 707.
179. PHLDA3 is a novel tumor suppressor of pancreatic neuroendocrine tumors / R. Ohkia, K. Saitoa, Y. Chena [et al.] // *P. N. A. S.* – 2014. – Vol. 27. – P. 2404 – 2413.
180. Hashimoto L. A. Preoperative Localization of Insulinomas Is Not Necessary / L. A. Hashimoto, R. M. Walsh // *J. Am. Coll. Surg.* – 1999. – Vol. 189. – P. 368 – 373.
181. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution / S. Ekeblad, B. Skogseid, K. Dunder [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 7798 – 7803.
182. Gastro–entero–pancreatic neuroendocrine tumors: Is now time for a new approach? / R. Berardi, M. Torniai, A. Savini [et al.] // *World J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 131 – 134.
183. Predictive prognostic value of local and distant recurrence of F–fluorodeoxyglucose positron emission tomography for pancreatic neuroendocrine tumors with reference to World Health Organization classifications (2004, 2010). Case series study / H. J. Duran, B. Ielpo, E. Diaz [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 29. – P. 176 – 182.
184. Kondo N. I. Practical management and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors / N. I. Kondo, Y. Ikeda // *Gland. Surg.* – 2014. – Vol. 3. – P. 276 – 283.

185. Treatment of liver metastases in patients with digestive neuroendocrine tumors / R. E. Rossi, S. Massironi, M. P. Spampatti [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012. – Vol. 16. – P. 1981 – 1992.

186. Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival / G. J. Arnaoutakis, D. Rangachari, D. A. Laheru [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1611 – 1617.

187. Poves Ignasi. Resection of the uncinata process of the pancreas due to a ganglioneuroma / Ignasi Poves // *World J. Gastroenter.* – 2009. – Vol. 15. – P. 4334.

188. Quality of life, resource utilisation and health economics assessment in advanced neuroendocrine tumours: a systematic review / I. Chau, R. Casciano, J. Willet [et al.] // *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. – 2013. – Vol. 22. – P. 714 – 725.

189. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer (Review) / K. S. Gurusamy, S. Kumar, B. R. Davidson [et al.] // *Cochrane Library*. – 2014. – Vol. 27 (2). – P. 1 – 33.

190. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: potential and limitations / P. Wiesli, M. Brandle, C. Schmid [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1251 – 1256.

191. The role of intra-arterial calcium stimulation test with hepatic venous sampling (IACS) in the management of occult insulinomas / L. M. Tseng, J. Y. Chen, J. G. Won [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 2121 – 2127.

192. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulin-secreting tumours / Michael Brändle, Thomas Pfammatter, Giatgen A. Spinass [et al.] // *Clin. Endocrin.* – 2001. – Vol. 55. – P. 357 – 362.

193. Neuroendocrine tumors of the pancreas: a retrospective single-center analysis using the ENETS TNM-classification and immunohistochemical markers

for risk stratification / S. M. Brunner, F. Weber, J. M. Werner [et al.] // *B. M. C. Surg.* – 2015. – Vol. 15. – P. 49.

194. Pancreatic endoscopic ultrasound–guided fine needle aspiration: complication rate and clinical course in a single centre / S. Carrara, P. G. Arcidiacono, G. Mezzi [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2010. – Vol. 42. – P. 520 – 523.

195. Surgery and staging of pancreatic neuroendocrine tumors: a 14–year experience / H. Ito, M. Abramson, K. Ito [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2010. – Vol. 14. – P. 891 – 898.

196. Sallinen V. Outcomes of resected nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: Do size and symptoms matter? / V. Sallinen, C. Haglund, H. Seppanen // *Surgery.* – 2015. – Vol. 158. – P. 1556 – 1563.

197. Prognostic factors for pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNET) and the risk of small non–functioning pNET / M. Lombardi, N. De Lio, N. Funel [et al.] // *J. Endocrin. Invest.* – 2015. – Vol. 38. – P. 605 – 613.

198. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? / Cr Ferrone, Lh Tang, J Tomlinson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 10, N 25(35). – P. 5609 – 5615.

199. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract / M. Schott, G. Kloppel, A. Raffel [et al.] // *Dtsch Arztebl. Int.* – 2011. – Vol. 108. – P. 305 – 312.

200. Dimou A. T. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: What's New / A. T. Dimou, K. N. Syrigos, M. Wasif Saif // *J. Pancreas. (Online).* – 2010. – Vol. 11, N 2. – P. 135 – 138.

201. Pancreatic Endocrine Tumors Less Than 4 cm in Diameter Resect or Enucleate? A Single–Center Experience / R. Casadei, C. Ricci, D. Rega [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39. – P. 825 – 828.

202. Oncological feasibility of laparoscopic distal pancreatectomy for adenocarcinoma: a single–institution comparative study / S. Rehman, S. K. John, R. Lochan [et al.] // *World J. Surg.* – 2014.– Vol. 38. – P. 476 – 483.

203. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies / M. D. Reid, S. Balci, B. Saka [et al.] // *Endocr. Pathol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 65 – 79.
204. An evaluation of risk factors for inadequate cytology in EUS–guided FNA of pancreatic tumors and lymph nodes / P. Cleveland, K. R. Gill, S. G. Coe [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 71. – P. 1194 –1199.
205. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production / K. Tsutsumi, T. Ohtsuka, Y. Mori [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 678 – 685.
206. Conservative resection for benign tumors of the proximal pancreas / Hai Huang // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 4044.
207. Hackert T. Invited commentary on “evaluation of a predictive model for pancreatic fistula based on amylase value in drains after pancreatic resection” by Partelli / T. Hackert, M. W. Büchler // *Am. J. Surg.* – 2014. – Vol. 208. – P. 640 – 641.
208. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy / M. L. Deoliveira, J. M. Winter, M. Schafer [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244. – P. 931 – 937.
209. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy / Ym Yang, Xd Tian, Y Zhuang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 16. – P. 2456 – 2461.
210. Tan W. J. Moving towards the New International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definitions in pancreaticoduodenectomy: a comparison between the old and new / W. J. Tan, A. W. Kow, K. H. Liao // *H. P. B. (Oxford)*. – 2011. – Vol. 13. – P. 566 – 572.
211. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases / S. T. Fan, Y. P. Le Treut, V. Mazzaferro [et al.] // *H. P. B. (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17. – P. 23 – 28.

212. Location of a VIPoma by Iodine-123-Vasoactive Intestinal Peptide Scintigraphy / I. Virgolini, A. Kurtaran, M. Leimer [et al.] // *J. Nuclear Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 1575 – 1579.
213. 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.
214. Risk factors for postoperative pancreatic fistulization subsequent to enucleation / C. Brient, N. Regenet, L. Sulpice [et al.] // *J. Gastroint. Surg.* – 2012. – Vol. 16. – P. 1883 – 1887.
215. Unplanned reoperation and reintervention after pancreatic resections: an analysis of risk factors / O. Gangl, U. Froschl, W. Hofer [et al.] // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 2306 – 2314.
216. 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.
217. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors / V. Fendrich, P. Langer, I. Celik [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244. – P. 845 – 851.
218. Teh S. H. Aggressive pancreatic resection for primary pancreatic neuroendocrine tumor: is it justifiable? / S. H. Teh, C. Deveney, B. C. Sheppard // *Am. J. Surg.* – 2007. – Vol. 193. – P. 610 – 613.
219. Use and results of consensus definitions in pancreatic surgery: a systematic review / J. C. Harnoss, A. B. Ulrich, J. M. Harnoss [et al.] // *Surgery.* – 2014. – Vol. 155. – P. 47 – 57.
220. Hodul P. J. Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors: when is it indicated? / P. J. Hodul, J. R. Strosberg, L. K. Kvols // *Cancer Control.* – 2008. – Vol. 15. – P. 314 – 321.
221. Application of single-layer mucosa-to-mucosa pancreaticojejunal anastomosis in pancreaticoduodenectomy / B. Y. Hu, J. J. Leng, T. Wan [et al.] // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol. 7. – P. 335 – 344.

222. Toward improving uniformity and standardization in the reporting of pancreatic anastomoses: a new classification system by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / P. J. Shukla, S. G. Barreto, A. Fingerhut [et al.] // *Surgery*. – 2010. – Vol. 147. – P. 144 – 153.

223. Касаткин В. Ф. Пути улучшения непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции при периампулярном раке / В. Ф. Касаткин // *Хирургия/ Журнал им Н. И. Пирогова*. – 2008. – № 10. – С. 10 – 15.

224. Laparoscopic Pylorus– and Spleen–Preserving Duodenopancreatectomy for a Multifocal Neuroendocrine Tumor / E. Schloricke, M. Hoffmann, P. Kujath [et al.] // *Viszeralmedizin*. – 2015. – Vol. 31. – P. 364 – 369.

225. Liver–specific therapies for metastases of neuroendocrine pancreatic tumors / V. Fendrich, P. Michl, N. Habbe [et al.] // *World J. Hepatol*. – 2010. – Vol. 2. – P. 367 – 373.

226. Local Surgical Resection of Gangliocytic Paraganglioma of the Duodenal Papilla / J. Chen, E. Sharon, S. Morgenstern [et al.] // *I. M. A. J.* – 2009. – Vol. 11. – P. 311 – 312.

227. Wolin E. M. Long–term everolimus treatment of patients with pancreatic neuroendocrine tumors / E. M. Wolin // *Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 60. – P. 143 – 150.

228. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan / A. Sakurai, M. Yamazaki, S. Suzuki [et al.] // *Endocr. J.* – 2012. – Vol. 59. – P. 859 – 866.

229. Perioperative and long–term results after left pancreatectomy: a single–institution, non–randomized, comparative study between open and laparoscopic approach / G. Butturini, S. Partelli, S. Crippa [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25. – P. 2871 – 2878.

230. Laparoscopic Distal Pancreatectomy in Non-Malignant Pancreatic Tumors / R. Casadei, C. Ricci, N. Zanini [et al.] // *J. Pancreas*. (Online). – 2008. – Vol. 9, N 1. – P. 71 – 73.
231. Resection strategies for neuroendocrine pancreatic neoplasms / F. M. Watzka, C. Laumen, C. Fottner [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2013. – Vol. 398. – P. 431 – 440.
232. Warshaw A. L. Distal pancreatectomy with preservation of the spleen / A. L. Warshaw // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010. – Vol. 17. – P. 808 – 812.
233. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? / L. Fernandez-Cruz, L. Blanco, R. Cosa [et al.] // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 904 – 917.
234. Laparoscopic and open surgical treatment of left-sided pancreatic lesions: clinical outcomes and cost-effectiveness analysis / P. Limongelli, A. Belli, G. Russo [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1830 – 1836.
235. Asbun H. J. Laparoscopic approach to distal and subtotal pancreatectomy: a clockwise technique / H. J. Asbun, J. A. Stauffer // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25. – P. 2643 – 2649.
236. Laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors / A. Al-Kurd, K. Chapchay, S. Grozinsky-Glasberg [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 4908 – 4916.
237. Video: laparoscopic Whipple procedure with a two-layered pancreatojejunostomy / A. A. Gumbs, B. Gayet, J. P. Hoffman // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25. – P. 3446 – 3447.
238. Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients / G. Melotti, G. Butturini, M. Piccoli [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 77 – 82.
239. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a single-institution case-control study / S. S. Mehta, G. Doumane, T. Mura [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 402 – 407.

240. Single-center experience of laparoscopic left pancreatic resection in 359 consecutive patients: changing the surgical paradigm of left pancreatic resection / K. B. Song, S. C. Kim, J. B. Park [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25. – P. 3364 – 3372.

241. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: a national study / J. K. Smith, S. C. Ng, J. S. Hill [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 163. – P. 63 – 68.

242. Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review / A. P. Jilesen, C. H. Van Eijck, K. H. In't Hof [et al.] // *World J. Surg.* – 2016. – Vol. 40. – P. 729 – 748.

243. Laparoscopic enucleation of a nonfunctioning neuroendocrine tumor of the pancreas / C. M. Kang, K. G. Lee, J. Y. Pyo [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2008. – Vol. 49. – P. 864 – 868.

244. Laparoscopic Enucleation of Insulinomas / M. P. Sweet, Y. Izumisato, L. W. Way [et al.] // *Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 142, N 12. – P. 1202 – 1204.

245. Laparoscopic microwave ablation of human liver tumours using a novel three-dimensional magnetic guidance system / D. Sindram, K. A. Simo, R. Z. Swan [et al.] // *H. P. B. (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17. – P. 87 – 93.

246. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections / S. Crippa, A. Zerbi, L. Boninsegna [et al.] // *Arch. Surg.* – 2012. – Vol. 147. – P. 261 – 266.

247. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a single-institution case-control study / S. S. Mehta, G. Doumane, T. Mura [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 402 – 407.

248. Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases / M. Hu, G. Zhao, Y. Luo [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25. – P. 3831 – 3837.

249. Large Cell Carcinoma With Calcitonin and Vasoactive Intestinal Polypeptide–Associated Verner–Morrison Syndrome / K. W. Pratz, C. Ma, M.–C. Aubry [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2005. – Vol. 80, N 1. – P. 116 – 120.

250. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years / B. K. Goh, L. L. Ooi, P. C. Cheow [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1071 – 1077.

251. A large malignant insulinoma: case report with endosonographic, immunohistochemical and ultrastructural features / C. H. Lee, G. Lee, D. H. Kim [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 18. – P. 45 – 49.

252. Central pancreatectomy without anastomosis / M. Wayne, S. Neragi–Miandoab, F. Kasmin [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 67.

253. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: a single–institution experience of 29 cases / Y. Luo, R. Liu, M. G. Hu [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13. – P. 945 – 950.

254. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open distal pancreatectomy / B. W. Eom, J. Y. Jang, S. E. Lee [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1334 – 1338.

255. Laparoscopic resection of the pancreas: a feasibility study of the short–term outcome / B. Edwin, T. Mala, O. Mathisen [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2004. – Vol. 18. – P. 407 – 411.

256. Laparoscopic Insulinoma Enucleation from the Retro–Pancreatic Neck: A Stepwise Approach / C. Conrad, G. Passot, M. H. Katz [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 2001 – 2001.

257. Leakage of the gastroenteric anastomosis after pancreatoduodenectomy / W. J. Eshuis, J. A. Tol, C. Y. Nio [et al.] // *Surgery.* – 2014. – Vol. 156. – P. 75 – 82.

258. Life–threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors / D. Fuks, G. Piessen, E. Huet [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197. – P. 702 – 709.

259. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution / L. Fernandez–Cruz, R. Cosa, L. Blanco [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2007. – Vol. 11. – P. 1607 – 1621.

260. Blind Distal Pancreatectomy for Occult Insulinoma, an Inadvisable Procedure / B. Hirshberg, S.K. Libutti, H.R. Alexander [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 194. – P. 761 – 764.

261. Clinical outcome and long–term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas / L. Fischer, J. Kleeff, I. Esposito [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 95. – P. 627 – 635.

262. Management of the primary tumor in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumor: a contemporary single–institution review / M. Bruzoni, P. Parikh, R. Celis [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197. – P. 376 – 381.

263. Metabonomic profiling: A novel approach in neuroendocrine neoplasias / J. M. Kinross, P. Drymoussis, B. Jiménez [et al.] // *Surgery.* – 2013. – Vol. 154. – P. 1185 – 1193.

264. Curative Resection of Multiple Gastrinomas Aided by Selective Arterial Secretin Injection Test and Intraoperative Secretin Test / M. Imamura, K. Takahashi, Y. Isobe [et al.] // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 210, N 6. – P. 710 – 718.

265. Management of pancreatic gastrinoma associated with Von Hippel–Lindau disease: a case report / A. Sala Hernandez, E. M. Montalva Oron, E. Pareja Ibars [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2016. – Vol. 109. – P. 1 – 8.

266. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors / R. Doi // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol. 22. – P. 610 – 617.

267. Solitary Hepatic Gastrinoma Treated With Laparoscopic Radiofrequency Ablation / Z. K. Deol, E. Frezza, S. Dejong [et al.] // *J. S. L. S.* – 2003. – Vol. 7. – P. 285 – 289.

268. Giuroiu I. Metastatic Insulinoma: Current Molecular and Cytotoxic Therapeutic Approaches for Metastatic Well–Differentiated panNETs / I. Giuroiu,

D. Reidy–Lagunes // *J. National. Comprehensive Cancer. Network.* – 2015. – Vol. 13, N 2. – P. 139 – 144.

269. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well–differentiated pancreatic non–functioning tumors / M. Falconi, D. Bartsch, B. Eriksson [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 95. – P. 120 – 134.

270. Multivisceral resection of pancreatic neuroendocrine tumours: a report of two cases / J. S. Gundara, R. Alvarado–Bachmann, N. Williams [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 93.

271. Results following surgical resection for malignant pancreatic neuroendocrine tumours. A single institutional experience / G. Bonney, D. Gomez, S. Rahman [et al.] // *J. Pancreas (Online).* – 2008. – Vol. 9, N 1. – P. 19 – 25.

272. Surgical management of neuroendocrine tumors / D. Tamburrino, G. Spoletini, S. Partelli [et al.] // *Best Pract. Res Clin. Endocrin. Metab.* – 2016. – Vol. 30. – P. 93 – 102.

273. 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.

274. Pancreatic surgery with vascular reconstruction in patients with locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors / S. P. Haugvik, K. J. Labori, A. Waage [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17. – P. 1224 – 1232.

275. Role and Operative Technique of Portal Venous Tumor Thrombectomy in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors / L. Prakash, J. E. Lee, J. Yao [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol. 19. – P. 2011 – 2018.

276. Surgical treatment for pancreatic neuroendocrine neoplasmas / W. U. Junli, G. Feng, W. Jishu [et al.] // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2016. – Vol. 45. – P. 31 – 35.

277. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management / H. Scherubl, R. T. Jensen, G. Cadiot [et al.] // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 2. – P. 325 – 334.

278. 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.

279. Grandhi M. S. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors / M. S. Grandhi, K. J. Lafaro, T. M. Pawlik // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol. 19. – P. 2273 – 2282.

280. Treatment of malignant pancreatic neuroendocrine neoplasms: middle-term (2-year) outcomes of a prospective observational multicentre study / A. Zerbi, V. Capitanio, L. Boninsegna [et al.] // *H. P. B. (Oxford)*. – 2013. – Vol. 15. – P. 935 – 943.

281. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review / G. Capurso, R. Bettini, M. Rinzivillo [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 93. – P. 223 – 229.

282. A simplified prognostic system for resected pancreatic neuroendocrine neoplasms / N. Ballian, A. G. Loeffler, V. Rajamanickam [et al.] // *H. P. B. (Oxford)*. – 2009. – Vol. 11. – P. 422 – 428.

283. Outcomes of Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Are Combined Procedures Justified? / C. A. Thiels, J. R. Bergquist, D. V. Laan [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2016. – Vol. 20. – P. 891 – 898.

284. Maslin D. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumour / D. Maslin, B. Challis, H. Simpson // *Q. J. M.* – 2016. – Vol. 109. – P. 355 – 355.

285. Resection of liver metastasis from neuroendocrine tumors: evaluation of results and prognostic factors / L. J. Valadares, W. Costa Junior, H. S. Ribeiro [et al.] // *Rev. Col. Bras. Cir.* – 2015. – Vol. 42. – P. 25 – 31.

286. Pancreatic neuroendocrine tumors: radiographic calcifications correlate with grade and metastasis / G. A. Poultsides, L. C. Huang, Y. Chen [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 2295 – 2303.

287. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: possible indications for a multimodal approach / E. Bertani, N. Fazio, E. Botteri [et al.] // *Surgery*. – 2014. – Vol. 155. – P. 607 – 614.

288. Prognostic factors and characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors: single center experience / T. G. Oh, M. J. Chung, J. Y. Park [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53. – P. 944 – 951.

289. Strobel O. Ablative therapies for locally advanced pancreatic cancer: Use outside clinical studies cannot be recommended due to lack of data / O. Strobel, M. W. Buchler // *Chirurg*. – 2015. – Vol. 86. – P. 378.

290. Burns W. R. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update / W. R. Burns, B. H. Edil // *Curr. Treat. Options. Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 24 – 34.

291. Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors / R. E. Rossi, S. Massironi, D. Conte [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 8.

292. Shaib W. Amelioration of Symptoms and Reduction of VIP Levels after Hepatic Artery Chemoembolization in a Patient with Sandostatin Resistant VIPoma / W. Shaib, K. Mitchell, M. Wasif Saif // *Yale J. Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 83. – P. 27 – 33.

293. A retrospective cohort study of pancreatic neuroendocrine tumors at single institution over 15 years: New proposal for low- and high-grade groups, validation of a nomogram for prognosis, and novel follow-up strategy for liver metastases / L. Ye, H. Ye, Q. Zhou [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 29. – P. 108 – 117.

294. Papamichail G. Neuroendocrine tumors: Peptide receptors radionuclide therapy (PRRT) / D. G. Papamichail, P. E. Exadaktylou, V. D. Chatzipavlidou // *Hell J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 19. – P. 75 – 82.

295. Outcomes analysis of laparoscopic resection of pancreatic neoplasms / R. A. Pierce, J. A. Spitler, W. G. Hawkins [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2007. – Vol. 21. – P. 579 – 586.

296. Outcomes of patients treated with capecitabine and temozolamide for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) and non-PNETs / R. D. Peixoto, K. L. Noonan, P. Pavlovich [et al.] // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 247 – 252.

297. Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: a register-based approach / B. Tingstedt, E. Andersson, A. Flink [et al.] // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 2298 – 2305.

298. Pancreatic neuroendocrine tumors: Challenges in an underestimated disease / A. Viudez, A. De Jesus-Acosta, F. L. Carvalho [et al.] // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2016. – Vol. 101. – P. 193 – 206.

299. Frilling A. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases / A. Frilling, A. K. Clift // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121. – P. 1172 – 1186.

300. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system / T. Yamaguchi, N. Machida, C. Morizane [et al.] // *Cancer Sci.* – 2014. – Vol. 105. – P. 1176 – 1181.

301. Grande E. Sequential treatment in disseminated well- and intermediate-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Common sense or low rationale? / E. Grande // *World J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 149 – 154.

302. Pancreatic insulinoma: current issues and trends / D. Vaidakis, J. Karoubalis, T. Pappa [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2010. – Vol. 9. – P. 234 – 241.

303. Folkert I. W. Multidisciplinary management of nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas / I. W. Folkert, P. Hernandez, R. E. Roses // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 3105 – 3116.

304. Pasireotide therapy of Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1)-associated neuroendocrine tumors (NETs) in female mice deleted for an Men1 allele (Men1) improves survival and reduces tumor progression / G. V. Walls, M. Stevenson, B. S. Soukup [et al.] // *Endocrinology.* – 2016. – Vol. 157. – P. 1789 – 1798.

305. Yalcin S. Current medical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors / S. Yalcin, B. Oyan, Y. Bayraktar // *Hepatogastroenterology*. – 2007. – Vol. 54. – P. 278 – 284.
306. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy / K. E. Oberg, J. C. Reubi, D. J. Kwekkeboom [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 742 – 753, 753 e741.
307. Saif M. W. Pancreatic Neoplasm in 2011: An Update / M. W. Saif // *J. Pancreas (Online)*. – 2011. – Vol. 12, N 4. – P. 316 – 321.
308. Hori T. Pancreatic neuroendocrine tumor accompanied with multiple liver metastases / T. Hori, K. Takaori, S. Uemoto // *World J. Hepatol*. – 2014. – Vol. 6. – P. 596 – 600.
309. Pancreatic neuroendocrine tumors / C. Ro, W. Chai, V. E. Yu [et al.] // *Chin. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 32. – P. 312 – 324.
310. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria / J. M. Farrell, J. C. Pang, G. E. Kim [et al.] // *Cancer Cytopathol*. – 2014. – Vol. 122. – P. 770 – 778.
311. Halperin D. M. A tale of two tumors: treating pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine tumors / D. M. Halperin, M. H. Kulke, J. C. Yao // *Ann. Rev. Med*. – 2015. – Vol. 66. – P. 1 – 16.
312. The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors / J. Strosberg, J. Goldman, F. Costa [et al.] // *Front. Horm. Res*. – 2015. – Vol. 44. – P. 239 – 247.
313. Vinik A. I. Pancreatic neuroendocrine tumors: approach to treatment with focus on sunitinib / A. I. Vinik, E. Raymond // *Ther. Adv. Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 6, N 5. – P. 396 – 411.
314. White R. R. Pancreatic neuroendocrine tumors: selection, selection, selection / R. R. White // *J. Surg. Res*. – 2011. – Vol. 167. – P. 211 – 213.

315. Reidy–Lagunes D. L. Systemic therapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: an update / D. L. Reidy–Lagunes // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2012. – Vol. 10. – P. 777 – 783.

316. Peres J. Recent Studies Show Promise for Treating Rare Pancreatic Tumors / J. Peres // *J. N. C. I.* – 2011. – Vol. 103. – P. 624 – 627.

317. Efficacy and Safety of Everolimus in Extrapancreatic Neuroendocrine Tumor: A Comprehensive Review of Literature / A. Faggiano, P. Malandrino, R. Modica [et al.] // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21. – P. 875 – 876.

318. Targeting Focal Adhesion Kinase and Resistance to mTOR Inhibition in Pancreatic Neuroendocrine Tumors / R. A. Francois, K. Maeng, A. Nawab [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2015. – Vol. 107. – P. 1 – 11.

319. Alexakis N. Pancreatic neuroendocrine tumours / N. Alexakis, J. P. Neoptolemos // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 183 – 205.

320. Impact of Prior Chemotherapy Use on the Efficacy of Everolimus in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors A Subgroup Analysis of the Phase III RADIANT–3 Trial / C. Lombard–Bohas, J. C. Yao, T. Hobday [et al.] // *Pancreas.* – 2015. – Vol. 44. – P. 181 – 189.

321. A systematic review of non–surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours / J. W. Valle, M. Eatock, B. Clueit [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2014. – Vol. 40. – P. 376 – 389.

322. Attainment of a Long–term Favorable Outcome by Sunitinib Treatment for Pancreatic Neuroendocrine Tumor and Renal Cell Carcinoma Associated with von Hippel–Lindau Disease / A. Kobayashi, M. Takahashi, H. Imai [et al.] // *Intern. Med.* – 2016. – Vol. 55. – P. 629 – 634.

323. Impact of Previous Somatostatin Analogue Use on the Activity of Everolimus in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: Analysis from the Phase III RADIANT–2 Trial / L. B. Anthony, M. E. Pavel, J. D. Hainsworth [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 102. – P. 18 – 25.

324. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini [et al.] // *Surgery*. – 2005. – Vol. 138. – P. 8 – 13.

325. Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: the clinical experience / J. C. Yao, Valentine Phan at Fau – Jehl, Gaurav Jehl V Fau – Shah [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 514 – 523.

326. Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest evidence and clinical potential / C. Delbaldo, S. Faivre, C. Dreyer [et al.] // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2011. – Vol. 4, N 1. – P. 9 – 18.

327. Chan J. A. Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Current and Future Therapy / J. A. Chan, M. H. Kulke // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 25. – P. 423 – 437.

328. Efficacy of octreotide long-acting repeatable in neuroendocrine tumors: RADIANT-2 placebo arm post hoc analysis / J. R. Strosberg, J. C. Yao, E. Bajetta [et al.] // *Endoc. Relat. Cancer*. – 2015. – Vol. 22. – P. 933 – 940.

329. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis / P. Drymoussis, D. A. Raptis, D. Spalding [et al.] // *H. P. B. (Oxford)*. – 2014. – Vol. 16. – P. 397 – 406.

330. Хирургическая анатомия поджелудочной железы / В. М. Копчак, А. Ю. Усенко, К. В. Копчак, А. И. Зелинский. – К.: Издательский дом "Аскания", 2011. – 141 с.

331. Middle segmental pancreatectomy: A safe and organ-preserving option for benign and low-grade malignant lesions / Zhi-Yong Du, Shi Chen, Bao-San Han [et al.] // *World J. Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19. – P. 1458 – 1465.

332. Laureano Fernández-Cruz. Distal pancreatic resection: technical differences between open and laparoscopic approaches / Laureano Fernández-Cruz // *H. P. B. (Oxford)*. – 2006. – Vol. 8. – P. 49 – 56.

333. A systematic review and meta-analysis of studies comparing laparoscopic and open distal pancreatectomy / Tao Jin, Kiran Altaf, Jun J. Xiong [et al.] // H. P. B. (Oxford). – 2012. – Vol. 14. – P. 711 – 724.

334. Arguments for an individualized closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic resection / U. F. Wellner, F. Makowiec, O. Sick [et al.] // World J. Gastrointest. Surg. – 2012. – Vol. 4. – P. 114 – 120.

335. Indications for laparoscopic pancreas operations: results of a consensus conference and the previous laparoscopic pancreas register / M. Siech, D. Bartsch, H. G. Beger [et al.] // Chirurg. – 2012. – Vol. 83. – P. 247 – 253.

336. Bausch D. Minimally invasive pancreatic tumor surgery : oncological safety and surgical feasibility / D. Bausch, T. Keck // Chirurg. – 2014. – Vol. 85. – P. 683 – 688.

337. 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.

338. Multidisciplinary approach for the treatment of neuroendocrine tumors / W. W. De Herder, V. Mazzaferro, L. Tavecchio [et al.] // Tumori. – 2010. – Vol. 96. – P. 833 – 846.