



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

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова
НАМН Украины, Киев

ОРГАНСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Цель работы — оценить эффективность и безопасность органосохраняющих операций на поджелудочной железе (ПЖ) у пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО).

Материалы и методы. Органосохраняющие операции выполнены у 56 пациентов с НЭО ПЖ: энуклеации опухоли — у 34 (60,7%), у 9 (16,1%) из них — в лапароскопическом варианте, локальные резекции ПЖ — у 13 (23,2%), центральная резекция ПЖ — у 7 (12,5%), операция Бегера — у 2 (3,6%) пациентов.

Результаты и обсуждение. По результатам унивариантного и мультивариантного анализа установлено, что наиболее значимым фактором риска развития послеоперационных осложнений является расстояние между опухолью и главным панкреатическим протоком. Общая 5-летняя выживаемость пациентов составила 89,4%, безрецидивная 1, 3 и 5-летняя выживаемость — соответственно 100,0; 97,9 и 82,9%.

Выводы. Органосохраняющие операции при НЭО ПЖ являются альтернативой стандартным резекциям ПЖ, позволяют избежать эндо- и экзокринных пострезекционных нарушений ПЖ. Строгий отбор пациентов позволяет достичь хороших отдаленных результатов лечения.

■

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, органосохраняющие операции на поджелудочной железе, инсулинома.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) относятся к редким формам опухолей и встречаются с частотой 1—4% от общего числа новообразований этой локализации [8]. В большинстве случаев НЭО ПЖ являются спорадическими и только в 8—10% — проявлением наследственных заболеваний [4]. Большое количество данных опухолей являются доброкачественными либо с невысоким потенциалом злокачественности. Современные исследования указывают на значительно более благоприятный прогноз течения данного заболевания по сравнению с протоковыми аденокарциномами ПЖ. Этим обусловлен приоритет выполнения щадящих оперативных вмешательств при указанной патологии.

В настоящее время существуют две противоположные точки зрения ведущих панкреатологических центров относительно органосохраняющих оперативных вмешательств при НЭО ПЖ. Выполнение данных операций значительно снижает раз-

витие экзокринных и эндокринных нарушений ПЖ в послеоперационный период, а достаточно благоприятный прогноз заболевания позволяет даже при выполнении условно радикальных резекций (R1) получить хорошие отдаленные результаты лечения [5, 9]. Однако сторонники агрессивной хирургической тактики указывают на отсутствие возможности дооперационной верификации диагноза с достоверным определением уровня злокачественности опухоли. Согласно результатам современных исследований метастазы в регионарные лимфатические узлы выявляют у 27% пациентов с НЭО размером менее 2 см. Ложная интерпретация нейроэндокринной карциномы небольших размеров как опухоли с благоприятным прогнозом ведет к неадекватно выполненному оперативному вмешательству [6].

Относительная редкость НЭО, а также выполнение большого количества операций на ПЖ в неспециализированных хирургических клиниках

ограничивают возможности оценки органосохраняющих оперативных вмешательств на ПЖ при данной патологии.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность органосохраняющих операций на поджелудочной железе у пациентов с нейроэндокринными опухолями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2004 по 2014 г. в Национальном институте хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова НАМН Украины находились на лечении 154 пациента с НЭО ПЖ. Гормональноактивные опухоли выявлены у 62 (40,3 %) пациентов, нефункционирующие — у 92 (59,7 %). За период исследования выполнено 163 оперативных вмешательства.

Перечень органосохраняющих оперативных вмешательств на ПЖ приведен в табл. 1.

Дооперационный диагностический алгоритм включал ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мультidetекторную спиральную компьютерную томографию с внутривенным усилением и/или магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости, эндоскопическую ультрасонографию, при необходимости — с тонкоигльной биопсией, определение уровня гормонов и специфических маркеров НЭО.

На дооперационном этапе наиболее важными критериями планирования органосохраняющих операций были определение уровня злокачественности опухоли и отношение опухоли к главному панкреатическому протоку.

Органосохраняющие операции выполняли при инсулинпродуцирующих опухолях (инсулиномах) ПЖ, а также нефункционирующих НЭО ПЖ. Другие формы гормонпродуцирующих опухолей ПЖ, гастриномы, ВИПомы и др., из-за высокого потенциала злокачественности и частого (до 80 % случаев) наличия на момент операции метастазов

в регионарные лимфатические узлы требуют выполнения стандартных резекций ПЖ с лимфаденэктомией.

Показаниями к выполнению органосохраняющих оперативных вмешательств были локализованные формы заболевания без видимых признаков злокачественности и распространенности процесса (инвазия в сосуды и соседние органы, наличие метастазов, размер до 4 см). Отсутствие контакта опухоли с главным панкреатическим протоком и преимущественно экзофитный рост позволяли выполнить энуклеации новообразования либо атипичные резекции ПЖ.

Оперативная техника зависела от вида и методики оперативного вмешательства. Окончательное решение о выполнении органосохраняющих оперативных вмешательств принимали с учетом данных интраоперационной ревизии, при необходимости выполняли интраоперационную ультрасонографию и срочное патоморфологическое исследование препарата и/или регионарных лимфоузлов.

Лапароскопические вмешательства, которые в последнее время активно выполняются в нашей клинике, требуют, кроме упомянутых условий, точной дооперационной топической диагностики и «технически удобной» локализации новообразования.

Анализ эффективности и безопасности органосохраняющих оперативных вмешательств на ПЖ проводили с учетом послеоперационных осложнений, а также специфических показателей выживаемости пациентов в отдаленный период. Послеоперационную панкреатическую фистулу (ПФ) классифицировали согласно рекомендациям International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) [1].

Для улучшения ближайших результатов органосохраняющих оперативных вмешательств на ПЖ при НЭО проведен унивариантный и мультивариантный анализ факторов риска развития послеоперационных осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2004 по 2014 г. мы выполнили 56 органосохраняющих операций на поджелудочной железе у пациентов с НЭО. Гормональноактивные опухоли выявлены у 39 (69,6 %) пациентов, нефункционирующие — у 17 (30,4 %). Среди пациентов преобладали женщины (73,2 %). Средний возраст пациентов — 47 (17—75) лет.

Локализация новообразований в головке и крючковидном отростке выявлена у 20 (35,7 %) пациентов, в теле и хвосте ПЖ — у 36 (64,3 %). Средний размер новообразований составил 2,3 см (0,6—5,5 см). Экзофитный рост опухоли установлен у 60,7 % пациентов, что позволило выполнить энуклеацию опухоли у 34 пациентов, причем у 9 (16,1 %) из них — в лапароскопическом варианте. При эндофитном росте опухоли без контакта

Т а б л и ц а 1
Характер органосохраняющих операций при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

Вид операции	Количество пациентов
Энуклеация опухоли	25 (44,6 %)
Лапароскопическая энуклеация опухоли	9 (16,1 %)
Локальная резекция поджелудочной железы	13 (23,2 %)
Центральная резекция поджелудочной железы	6 (10,7 %)
Лапароскопическая центральная резекция поджелудочной железы	1 (1,8 %)
Операция Бегера	2 (3,6 %)
Всего	56

последней с главным панкреатическим протоком у 13 (23,2%) пациентов выполнили локальные резекции ПЖ.

У 9 пациентов, по данным дооперационных и/или интраоперационных исследований, опухоль имела тесный контакт с главным панкреатическим протоком. Семи (12,5%) из них выполнена центральная резекция ПЖ (у 1 — в лапароскопическом варианте), 2 (3,6%) — операция Бегера.

По данным планового патоморфологического исследования, у 9 (16,1%) пациентов опухоль оказалась злокачественной. Исследования регионарных лимфоузлов при данных операциях не выполняли. Повторные более радикальные операции не проводили, однако пациенты находились под активным наблюдением до 5 лет после операции.

У 16 (28,5%) пациентов после выполнения органосохраняющих операций на ПЖ возникли хирургические осложнения. Летальности в данном исследовании не наблюдали. Наиболее частым послеоперационным осложнением, как и при других операциях на ПЖ, была наружная ПФ, которую диагностировали у 14 (25,0%) пациентов обычно на 5-й (3—12-й) день после операции по результатам биохимического исследования отделяемого по дренажу. У 6 (42,9%) пациентов фисту-

ла была клинически незначимой (Grade A), у 5 (35,7%) — средней степени тяжести (Grade B), что требовало дополнительных консервативных мероприятий, у 3 (21,4%) — тяжелой степени (Grade C) с развитием сочетанных осложнений, требовавшая выполнения дополнительных хирургических вмешательств.

Острое внутрибрюшное кровотечение возникло у 2 больных на фоне длительно функционирующей ПФ, что потребовало повторной операции в обоих случаях. У 1 пациента позднее было проведено эндоваскулярное вмешательство в связи с рецидивом кровотечения. Транскутанные вмешательства под контролем ультрасонографии по поводу внутрибрюшного скопления жидкости вследствие неадекватного наружного дренирования выполнены у 3 пациентов.

У большинства пациентов послеоперационные осложнения были ликвидированы консервативными методами (продолженная антибиотикотерапия, препараты-аналоги соматостатина, дополнительная нутритивная поддержка). Общая медиана функционирования наружной ПФ составила 21 (6—109) день.

Для профилактики послеоперационных осложнений проведен унивариантный и мультивариант-

Т а б л и ц а 2
Анализ прогностических факторов возникновения послеоперационных осложнений

Параметр	Осложнения (n = 16)	Нет осложнений (n = 40)	P	Отношение шансов (95% ДИ)
Пол	Мужчины	7 (43,8%)	0,132	2,68 (0,78—9,22)
	Женщины	9 (22,5%)		
Возраст	> 55 лет	12 (52,2%)	0,003	7,91 (2,1—29,8)
	≤ 55 лет	4 (12,1%)		
Размер опухоли	≥ 2 см	10 (38,5%)	0,137	2,5 (0,76—8,25)
	< 2 см	6 (20%)		
Гормональный статус	Нефункционирующая	6 (35,3%)	0,464	1,58 (0,46—5,3)
	Гормональноактивная	10 (25,6%)		
Локализация опухоли	Головка (крючковидный отросток) поджелудочной железы	11 (47,8%)	0,014	5,13 (1,46—18,0)
	Тело, хвост	5 (15,2%)		
Расстояние от опухоли до главного панкреатического протока	< 3 мм	13 (59,1%)	0,0005	14,9 (3,47—64,2)
	≥ 3 мм	3 (8,8%)		
Объем кровопотери	≥ 500 мл	11 (44%)	0,028	4,1 (1,18—14,13)
	< 500 мл	5 (16,1%)		
Плотность поджелудочной железы	Твердая	7 (31,8%)	0,671	1,3 (0,40—4,21)
	Мягкая	9 (26,5%)		

ний анализ прогностических факторов риска возникновения послеоперационных осложнений при органосохраняющих оперативных вмешательствах на ПЖ (табл. 2). Наиболее статистически значимое влияние, по результатам проведенного анализа, имели: расстояние опухоли от главного панкреатического протока менее 3 мм, возраст пациентов старше 55 лет, локализация опухоли в головке ПЖ и объем интраоперационной кровопотери более 500 мл.

Отдаленные результаты лечения оценены у 47 (83,9%) пациентов. Медиана наблюдения составила 43,2 (6—118) мес. Эндокринную недостаточность ПЖ в виде впервые диагностированного сахарного диабета отметили у 1 (1,8%) пациента. Экзокринные нарушения ПЖ за время наблюдения не зафиксированы.

Учитывая онкологическую природу НЭО ПЖ, наиболее важным критерием эффективности лечения является специфическая выживаемость пациентов в отдаленный период. Общая 5-летняя выживаемость пациентов составила 89,4%, медиана выживаемости не достигнута, безрецидивная 1, 3 и 5-летняя выживаемость — соответственно 100,0; 97,9 и 82,9%. За время наблюдения 2 (3,6%) пациента были прооперированы повторно в связи с рецидивом заболевания.

Таким образом, органосохраняющие операции на ПЖ при НЭО являются операциями выбора, однако данные оперативные вмешательства ассоциируются с высоким уровнем послеоперационных осложнений, которые в большинстве случаев представлены ПФ. По данным современных исследований, уровень ПФ при органосохраняющих операциях на ПЖ варьирует от 21 до 57% [7]. В нашем исследовании уровень данных осложнений — средний (28,6%), что мы связываем с расширением показаний к органосохраняющим вмешательствам при доброкачественных НЭО голов-

ки ПЖ для уменьшения количества панкреатодуоденальных резекций у данных пациентов как относительно более травматичных операций. Результаты анализа прогностических факторов риска возникновения послеоперационных осложнений свидетельствуют о том, что наиболее важным критерием профилактики является расстояние опухоли до главного панкреатического протока, что объясняет повышенное количество послеоперационных осложнений, в том числе ПФ средней и тяжелой степени, при эндофитном росте опухоли и выполнении локальных резекций ПЖ [2].

Органосохраняющие оперативные вмешательства на ПЖ практически сводят к минимуму возможные проявления эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ в послеоперационный период [3]. Относительно благоприятный прогноз НЭО ПЖ позволил получить хорошие отдаленные результаты лечения при органосохраняющих оперативных вмешательствах без выполнения лимфаденэктомии и гистологического контроля «частоты среза» резекционной поверхности.

ВЫВОДЫ

Органосохраняющие операции при нейроэндокринных опухолях являются альтернативой стандартным резекциям поджелудочной железы и позволяют полноценно сохранить эндо- и экзокринную функцию поджелудочной железы. Экзофитный рост опухоли с наличием не менее 3 мм ткани поджелудочной железы между новообразованием и главным панкреатическим протоком позволяет в 14,9 раза уменьшить риск возникновения панкреатической фистулы в послеоперационный период. Строгий отбор пациентов по виду опухоли, результатам до- и интраоперационных методов обследования позволяет достичь высоких результатов специфической выживаемости в отдаленные сроки.

Література

1. Bassi C., Dervenis C., Butturini G. et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition // *Surgery*. — 2005. — Vol. 138. — P. 8—13.
2. Brient C., Regenet N., Sulpice L. et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistulization subsequent to enucleation // *J. Gastrointest. Surg.* — 2012. — Vol. 16. — P. 1883—1887.
3. Crippa S., Zerbi A., Boninsegna L. et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections // *Arch. Surg.* — 2012. — Vol. 147. — P. 261—266.
4. D'haese J. G., Tosolini C., Ceyhan G. O. et al. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 13893—13898.
5. Faitot F., Gaujoux S., Barbier L. et al. Reappraisal of pancreatic enucleations: A single-center experience of 126 procedures // *Surgery*. — 2015. — Vol. 158. — P. 201—210.
6. Ferrone C., Tang L., Tomlinson J. et al. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 10, N 25 (35). — P. 5609—5615.
7. Hackert T., Hinz U., Fritz S. et al. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2011. — Vol. 396. — P. 1197—1203.
8. Halfdanarson T. R., Rabe K. G., Rubin J. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1727—1733.
9. McKenna L. R., Edil B. H. Update on pancreatic neuroendocrine tumors // *Gland Surg.* — 2014. — Vol. 3. — P. 258—275.

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

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

ОРГАНОЗБЕРІГАЛЬНІ ОПЕРАЦІЇ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Мета роботи — оцінити ефективність та безпечність органозберігальних операцій на підшлунковій залозі (ПЗ) у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами (НЕП).

Матеріали і методи. Органозберігальні операції виконано у 56 пацієнтів з НЕП ПЗ: енуклеації пухлини — у 34 (60,7 %), у 9 (16,1 %) з них — у лапароскопічному варіанті, локальні резекції ПЗ — у 13 (23,2 %), центральну резекцію ПЗ — у 7 (12,5 %), операцію Бегера — у 2 (3,6 %) пацієнтів.

Результати та обговорення. За результатами уніваріантного та мультиваріантного аналізу встановлено, що найбільш значущим чинником ризику розвитку післяопераційних ускладнень є відстань між пухлиною та головною панкреатичною протокою. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів становила 89,4 %, безрецидивна 1, 3 та 5-річна виживаність — відповідно 100,0; 97,9 і 82,9 %.

Висновки. Органозберігальні операції при НЕП ПЗ є альтернативою стандартним резекціям ПЗ, дають змогу уникнути ендо- та екзокринних пострезекційних порушень ПЗ. Ретельний відбір пацієнтів дає змогу досягти добрих віддалених результатів лікування.

Ключові слова: нейроендокринна пухлина, органозберігальні операції на підшлунковій залозі, інсулінома.

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

O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine, Kyiv

ORGAN-PRESERVING SURGERY IN THE TREATMENT OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

The aim — to evaluate the efficacy and safety of organ-preserving surgery in patients with neuroendocrine tumors (NET) of the pancreas.

Materials and methods. Organ-preserving surgery were performed in 56 patients with a neuroendocrine tumor of the pancreas: the tumor enucleation was performed in 34 patients, laparoscopic enucleation — 9 (16.1 %), local pancreas resection — 13 (23.2 %), central pancreatectomy — 7 (12.5 %), Beger's operation — in 2 (3.6 %) patients.

Results and discussion. The univariate and multivariate risk factors analysis results for postoperative complications define the distance between the tumor and the main pancreatic duct as the most significant factor. The overall 5-year survival rate was 89.4 per cent, the disease-free 1, 3 and 5-year survival amounted 100.0; 97.9 and 82.9 per cent respectively.

Conclusions. Organ-preserving surgery for NET is an alternative to standard pancreatic resection; it can avoid endo- and exocrine post-resection pancreatic disorders; strict selection of patients allows to achieve good long-term results of treatment.

Key words: neuroendocrine tumor, organ-preserving surgery of the pancreas, insulinoma.