

## РАННІ УСКЛАДНЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ, ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

**В. П. Шкарбан**

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

## EARLY COMPLICATIONS IN PATIENTS, OPERATED FOR NEUROENDOCRINE TUMORS OF PANCREATIC GLAND

**V. P. Shkarban**

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

Оперативні втручання на ПЗ завжди асоціюються з високим ризиком виникнення раних післяопераційних ускладнень. Незважаючи на значні досягнення сучасної хірургії ПЗ, зниження післяопераційної летальності при онкологічних захворюваннях ПЗ у провідних панкреатологічних центрах до 3 – 5%, частота післяопераційних ускладнень досить висока [1, 2]. Прогноз за наявності НЕП ПЗ більш сприятливий, ніж за наявності протокової аденокарциноми, що зумовлює відмінності хірургічної тактики лікування пацієнтів та особливості перебігу післяопераційного періоду [3 – 5].

Мета дослідження: оцінка характеру та частоти раних післяопераційних хірургічних ускладнень у пацієнтів, оперованих з приводу НЕП ПЗ.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В клініці в період з 2004 по 2015 р. лікували 154 пацієнтів з приводу НЕП ПЗ, гормонально активні пухлини діагностовані у 62 (40,3%) з них, нефункціонуючі пухлини – у 92 (59,7%). Оперативні втручання на ПЗ здійснені у 138 (87,1%) хворих.

Техніка виконання оперативних втручань на ПЗ з приводу гормонально активних та нефункціонуючих НЕП ПЗ суттєво не різнилася, проте, принципово відмінними, як щодо техніки виконання, так і частоти й характеру раних післяопераційних ускладнень були резек-

### Реферат

Проаналізовані раних ускладнення, що виникли у 154 пацієнтів, оперованих з приводу нейроендокринних пухлин (НЕП) підшлункової залози (ПЗ). Оперативні втручання на ПЗ виконані у 138 (87,1%) хворих, в тому числі резекційні – у 82 (59,4%), органозберігальні – у 56 (40,6%). Найбільш частим ускладненням було утворення зовнішньої панкреатичної нориці. За даними уніваріантного та мультиваріантного аналізу прогностичних факторів впливу виконаних оперативних втручань на виникнення післяопераційних хірургічних ускладнень, найбільш значущим фактором при органозберігальних операціях є відстань пухлини від протоки ПЗ, при резекційних – м'яка щільність тканини ПЗ. Використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму дозволило достовірно зменшити загальну частоту ускладнень у пацієнтів, оперованих з приводу НЕП ПЗ, з 36,8 до 15%, при резекційних оперативних втручаннях – з 30 до 11,3%, органозберігальних – з 44,4 до 21%.

**Ключові слова:** нейроендокринні пухлини; резекція підшлункової залози; органозберігальні операції.

### Abstract

Early complications, which have had occurred in 154 patients, operated for neuroendocrine pancreatic tumors (NET), were analyzed. Operative interventions on pancreatic gland were performed in 138 (87.1%) patients, including the resectional interventions – in 82 (59.4%), and the organ-preserving – in 56 (40.6%). The external pancreatic fistula formation have had constituted the most frequent complication. In accordance to data of univariate and multivariate analysis done, investigating impact of prognostic factors of the operations performed on the postoperative surgical complications occurrence, the most significant factor in organ-preserving operations is the distance from the tumor to pancreatic duct, and in the resectional operations – low density of pancreatic tissue. Application of the elaborated diagnostic-treatment algorithm have permitted to reduce trustworthy a general rate of complications in the patients, operated on for the pancreatic NET, from 36.8 to 15%, in the resectional operative interventions – from 30 to 11.3%, and in the organ-preserving – from 44.4 to 21%.

**Key words:** neuroendocrine tumors; pancreatic resection; organ-preserving operations.

ційні та органозберігальні операції на ПЗ.

Проведений порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень у пацієнтів, яким здійснені органозберігальні та резекційні втручання на ПЗ з приводу НЕП. Резекційні оперативні втручання виконані у 82 (59,4%) пацієнтів – панкреатодуоденальна резекція (ПДР), дистальна

резекція ПЗ, тотальна панкреатектомія; органозберігальні втручання на ПЗ – у 56 (40,6%) – енуклеація пухлини, локальна та центральна резекція ПЗ. З метою зменшення частоти післяопераційних ускладнень та розробки оптимальних методів їх профілактики проведений уніваріантний та мультиваріантний аналіз прогностичних факторів впливу на

виникнення післяопераційних хірургічних ускладнень у пацієнтів, оперованих з приводу НЕП ПЗ залежно від характеру виконаних оперативних втручань. Загальними вихідними показниками аналізу для всіх оперативних втручань були: стать пацієнта, вік, розміри пухлини, її гормональний статус, локалізація, тяжкість інтраопераційної крововтрати, щільність тканини ПЗ, що оцінювали шляхом пальпації органа. Специфічними показниками для органозберігальних операцій були відстань пухлини від протоки ПЗ за даними інструментальних методів дослідження, для резекційних – діаметр протоки ПЗ та необхідність реконструкції судин. Результативним фактором оцінки достовірності обраних критеріїв була наявність післяопераційних ускладнень.

Характер післяопераційних ускладнень оцінювали по кожному фактору окремо, що дало змогу визначити найбільш вагомий критерій

впливу на частоту їх виникнення та тяжкість. Різні ускладнення, що виникли в одного пацієнта, при остаточній порівняльній оцінці результатів лікування вважали поєднаними. Тяжкість зовнішньої панкреатичної нориці оцінювали за загальноприйнятою класифікацією, розробленою Міжнародною групою з дослідження панкреатичної нориці [6].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш частим ускладненням як після органозберігальних, так і резекційних втручань на ПЗ була зовнішня панкреатична нориця, яка утворилася відповідно у 14 (25,0%) та 9 (11,0%) хворих. За тяжкістю в обох групах переважали нориці легкого ступеня (Grade A). Гострий післяопераційний панкреатит виник у 4 (7,1%) пацієнтів після органозберігальних та у 2 (2,4%) – резекційних втручань на ПЗ. Кри-

теріями встановлення діагнозу було підвищення активності амілази у крові пацієнта більш ніж у 3 рази у порівнянні з такою в нормі протягом більш ніж 3 діб після операції та відповідні клінічні прояви.

Гостра внутрішньочеревна кровотеча виникла у 2 (3,6%) пацієнтів після органозберігальних операцій та у 4 (4,9%) – резекційних. Це ускладнення найбільш загрозливе, потребує проведення негайних лікувальних заходів. Причиною виникнення гострої внутрішньочеревної кровотечі в усіх хворих була арозія судини, що виникла на тлі функціонування панкреатичної нориці в ранньому післяопераційному періоді.

Шлунково–кишкова кровотеча діагностована по 1 спостереженню в обох групах (відповідно в 1,2 та 1,8%). У 2 (3,6%) пацієнтів після органозберігальних та в 1 (1,2%) – резекційних операцій виник абсцес черевної порожнини. У 3 (3,7%)

Таблиця 1. Аналіз впливу прогностичних факторів на частоту виникнення ускладнень у пацієнтів після органозберігальних операцій на ПЗ

| Параметри                            | Кількість спостережень за    |      |                                |      | p       | Відношення шансів OR (95% ДІ) |
|--------------------------------------|------------------------------|------|--------------------------------|------|---------|-------------------------------|
|                                      | наявності ускладнення (n=16) |      | відсутності ускладнення (n=40) |      |         |                               |
|                                      | абс.                         | %    | абс.                           | %    |         |                               |
| Стать                                |                              |      |                                |      |         |                               |
| ч                                    | 7                            | 43,8 | 9                              | 56,3 | 0,132   | 2,68<br>(0,78 – 9,22)         |
| ж                                    | 9                            | 22,5 | 31                             | 77,5 |         |                               |
| Вік, років                           |                              |      |                                |      |         |                               |
| до 55                                | 12                           | 52,2 | 11                             | 47,8 | 0,003*  | 7,91<br>(2,1 – 29,8)*         |
| 55 і старше                          | 4                            | 12,1 | 29                             | 87,9 |         |                               |
| Розмір пухлини, см                   |                              |      |                                |      |         |                               |
| 2 і більше                           | 10                           | 38,5 | 16                             | 61,5 | 0,137   | 2,5<br>(0,76 – 8,25)          |
| менше 2                              | 6                            | 20   | 24                             | 80   |         |                               |
| Гормональний статус пухлини          |                              |      |                                |      |         |                               |
| нефункціонує                         | 6                            | 35,3 | 11                             | 64,7 | 0,464   | 1,58<br>(0,46 – 5,3)          |
| гормонально активна                  | 10                           | 25,6 | 29                             | 74,4 |         |                               |
| Локалізація пухлини                  |                              |      |                                |      |         |                               |
| головка (гачкоподібний відросток) ПЗ | 11                           | 47,8 | 12                             | 52,2 | 0,014*  | 5,13<br>(1,46 – 18,0)*        |
| інші частини                         | 5                            | 15,2 | 28                             | 84,8 |         |                               |
| Відстань пухлини від протоки ПЗ, мм  |                              |      |                                |      |         |                               |
| менше 3                              | 13                           | 59,1 | 9                              | 40,9 | 0,0005* | 14,9<br>(3,47 – 64,2)*        |
| 3 і більше                           | 3                            | 8,8  | 31                             | 91,2 |         |                               |
| Крововтрата, мл                      |                              |      |                                |      |         |                               |
| 500 і більше                         | 11                           | 44   | 14                             | 56   | 0,028*  | 4,1<br>(1,18 – 14,13)*        |
| менше 500                            | 5                            | 16,1 | 26                             | 83,9 |         |                               |
| Щільність ПЗ                         |                              |      |                                |      |         |                               |
| тверда                               | 7                            | 31,8 | 15                             | 68,2 | 0,671   | 1,3<br>(0,40 – 4,21)          |
| м'яка                                | 9                            | 26,5 | 25                             | 73,5 |         |                               |

Примітка. \* – статистично значуща залежність частоти виникнення післяопераційних ускладнень від досліджуваних параметрів (p<0,05). Те ж у табл. 2.

Таблиця 2. Аналіз впливу прогностичних факторів на частоту виникнення ускладнень у пацієнтів після резекційних операцій на ПЗ

| Параметри                            | Кількість спостережень за    |      |                                |      | p      | Відношення шансів OR (95% ДІ) |
|--------------------------------------|------------------------------|------|--------------------------------|------|--------|-------------------------------|
|                                      | наявності ускладнення (n=13) |      | відсутності ускладнення (n=69) |      |        |                               |
|                                      | абс.                         | %    | абс.                           | %    |        |                               |
| <b>Стать</b>                         |                              |      |                                |      |        |                               |
| ч                                    | 5                            | 15,6 | 27                             | 84,4 | 0,962  | 0,97<br>(0,29 – 3,28)         |
| ж                                    | 8                            | 16,0 | 42                             | 84,0 |        |                               |
| <b>Вік, років</b>                    |                              |      |                                |      |        |                               |
| до 55                                | 9                            | 25,7 | 26                             | 74,3 | 0,040* | 3,72<br>(1,04 – 13,3)*        |
| 55 і старше                          | 4                            | 8,5  | 43                             | 91,5 |        |                               |
| <b>Розмір пухлини, см</b>            |                              |      |                                |      |        |                               |
| 2 і більше                           | 5                            | 19,2 | 21                             | 80,8 | 0,577  | 1,43<br>(0,42 – 4,88)         |
| менше 2                              | 8                            | 14,3 | 48                             | 85,7 |        |                               |
| <b>Гормональний статус пухлини</b>   |                              |      |                                |      |        |                               |
| гормонально активна                  | 5                            | 31,6 | 14                             | 68,4 | 0,154  | 2,46<br>(0,70 – 8,67)         |
| нефункціонуюча                       | 8                            | 11,1 | 55                             | 88,9 |        |                               |
| <b>Локалізація пухлини</b>           |                              |      |                                |      |        |                               |
| головка (гачкоподібний відросток) ПЗ | 5                            | 18,5 | 22                             | 81,5 | 0,645  | 1,34<br>(0,39 – 4,55)         |
| інші частини                         | 8                            | 14,5 | 47                             | 85,5 |        |                               |
| <b>Діаметр протоки ПЗ, мм</b>        |                              |      |                                |      |        |                               |
| менше 3                              | 6                            | 19,4 | 25                             | 80,6 | 0,498  | 1,51<br>(0,46 – 4,99)         |
| 3 і більше                           | 7                            | 13,7 | 44                             | 86,3 |        |                               |
| <b>Крововтрата, мл</b>               |                              |      |                                |      |        |                               |
| 500 і більше                         | 9                            | 33,3 | 18                             | 66,7 | 0,004* | 6,38<br>(1,75 – 23,27)*       |
| менше 500                            | 4                            | 7,3  | 51                             | 92,7 |        |                               |
| <b>Судинна реконструкція</b>         |                              |      |                                |      |        |                               |
| так                                  | 2                            | 28,6 | 5                              | 71,4 | 0,335  | 2,33<br>(0,40 – 13,53)        |
| ні                                   | 11                           | 14,7 | 64                             | 85,3 |        |                               |
| <b>Щільність ПЗ</b>                  |                              |      |                                |      |        |                               |
| тверда                               | 11                           | 21,3 | 27                             | 78,7 | 0,003* | 8,56<br>(1,76 – 41,63)*       |
| м'яка                                | 2                            | 8,6  | 42                             | 91,4 |        |                               |

пацієнтів після резекційних оперативних втручань спостерігали гастростаз, в 1 (1,2%) – внутрішньочеревну гематому, після органозберігальних втручань таких ускладнень не було.

Проведений аналіз впливу різних факторів на частоту виникнення ускладнень після виконання органозберігальних операцій у пацієнтів з приводу НЕП ПЗ свідчив, що найбільш статистично значущим фактором, що впливав на частоту виникнення ускладнень, є відстань пухлини від протоки ПЗ. Якщо ця відстань менше 3 мм, ризик виникнення післяопераційних ускладнень збільшувався у 14,9 разу. Вагомими прогностичними факторами є також вік пацієнта старше 55 років, при цьому вірогідність виникнення післяопераційних ускладнень збільшувалася у 7,9 разу, локалізація пухлини в головці ПЗ (у 5,13 разу) та

інтраопераційна крововтрата понад 500 мл (у 4,1 разу). За іншими параметрами статистично значуща залежність не встановлена (табл. 1).

Аналогічний аналіз впливу прогностичних факторів після резекційних операцій з приводу НЕП ПЗ свідчив, що найбільш значущими факторами, що впливали на частоту виникнення післяопераційних ускладнень, були м'яка щільність тканини ПЗ, при цьому частота їх виникнення збільшувалася у 8,56 разу, інтраопераційна крововтрата понад 500 мл (у 6,38 разу), вік пацієнта (у 3,72 разу). В той же час, діаметр протоки ПЗ, що вважають найбільш впливовим фактором при виконанні резекційних втручань, за даними сучасних дослідників [7], у нашому дослідженні не мав суттєвого впливу, що зумовлене, на нашу думку, переважанням дистальної резекції ПЗ (табл. 2).

На підставі визначення статистично значущих факторів впливу на частоту виникнення післяопераційних ускладнень залежно від характеру оперативного втручання на ПЗ запропонований оптимальний метод хірургічного лікування кожного конкретного хворого, розроблені ефективні методи профілактики післяопераційних ускладнень, створений оптимальний діагностично-лікувальний алгоритм для пацієнтів з НЕП ПЗ.

Встановлене статистично значуще зменшення загальної частоти ускладнень у пацієнтів, оперованих з приводу НЕП ПЗ, з 36,8% – в період до використання запропонованого діагностично-лікувального алгоритму до 15,0% (p=0,006), в тому числі після резекційних оперативних втручань – з 30 до 11,3% (p=0,048), органозберігальних – з 44,4 до 21% (p=0,078).

## ВИСНОВКИ

1. Післяопераційні ускладнення у пацієнтів, оперованих з приводу НЕП ПЗ, за характером та частотою виникнення зіставні з такими за інших онкологічних захворювань ПЗ, найбільш частим ускладненням є зовнішня панкреатична нориця.

2. Порівняльний аналіз частоти післяопераційних ускладнень залежно від виду оперативного втручання свідчив про достовірно більші показники після органозберігаль-

них оперативних втручань на ПЗ у порівнянні з такими після резекційних, що зумовлене більш тяжкою травмою ПЗ, не завжди точною інтраопераційною діагностикою пошкодження протоки ПЗ, виконання резекції ПЗ не в межах анатомічних ділянок, що значно підвищує ризик виникнення зовнішньої панкреатичної нориці.

3. При локалізації пухлини на відстані менше 3 мм від протоки ПЗ достовірно підвищується ризик ви-

никнення ускладнень після виконання органозберігальних операцій на ПЗ, що свідчить про доцільність виконання резекційних оперативних втручань за такої ситуації.

4. Використання розробленого сучасного діагностично-лікувального алгоритму ведення пацієнтів з нейроендокринними пухлинами ПЗ дозволило достовірно покращити найближчі результати лікування таких пацієнтів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Neuroendocrine pancreatic tumors are risk factors for pancreatic fistula after pancreatic surgery / V. Fendrich, M. K. Merz, J. Waldmann [et al.] // *Dig. Surg.* – 2011. – Vol. 28, N 4. – P. 263 – 269.
2. 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.
3. 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, N 1. – P. 63 – 68.
4. 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.
5. McKenna L. R. Update on pancreatic neuroendocrine tumors / L. R. McKenna, B. H. Edil // *Gland. Surg.* – 2014. – Vol. 3. – P. 258 – 275.
6. Postoperative pancreatic fistula: an International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF): definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini [et al.] // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138. – P. 8 – 13.
7. Complications after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a retrospective study / S. Ren, P. Liu, N. Zhou [et al.] // *Int. Surg.* – 2011. – Vol. 96. – P. 220 – 227.

