

М.П. Павловський, В.І. Коломійцев, Н.І. Бойко, О.В. Лукавецький, Я.І. Гавриш,
Б.О. Наконечний, О.М. Лерчук

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

З активних ендокринних клітин підшлункової залози (ПЗ), які прийнято зараз називати нейроендокринними [2], можуть розвинути орто- та параендокринні новоутворення з характером APUD-оми. Вони можуть бути клінічно "німими" або викликати симптоми, характерні для виділюваних гормонів. Описано гіпоглікемічний синдром, викликаний інсуліновою, синдром Zollinger'a-Ellison'a, викликаний гастриномною або гіперплазією G-клітин, діабетично-міхурковий синдром, спричинений глюкагономною, синдром Verner'a-Morrison'a, викликаний VIP-омною, а також інші, спричинені карциноїдом ПЗ, соматостатиномною, кортикотропіномною, кальцитоніномною тощо.

Рідкісність нейроендокринних новоутворень ПЗ (виявляють у 5-15 осіб на 10⁶ населення за рік [1]), складності діагностики, надто у встановленні локалізації пухлини, часом призводять до затягування з хірургічним лікуванням хворих, характер і обсяг якого ще й тепер активно дискутується. Тому метою нашого дослідження стало вивчення можливостей сучасних методів радикального лікування хворих із гормонально активними нейроендокринними пухлинами ПЗ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Протягом 25 років ми спостерігали у клініці 39 хворих із гормонально активними пухлинами ПЗ, зокрема з: інсуліномами — 31 хворий віком 17-82 роки (14 чоловіків, 17 жінок); карциноїдами ПЗ — 3 хворих віком 21-67 років (чоловік і дві жінки); гастриномами — 5 хворих (чоловіків — 3, жінок — 2). Методами радіоімунного та імуноферментного аналізів визначали рівні інсуліну, С-пептиду, гастрину, АКТГ, глюкагону, соматостатину, кальцитоніну у сироватці крові. Більш яскравий прояв специфічних змін у крові відбувався на тлі стимульованої проби з введенням кальцію хлориду. Для підтвердження діагнозу інсуліноми та характеристики вуглеводного обміну використовували провокаційну пробу з голодуванням протягом 8-24 годин.

Для діагностики пухлин використовували ультрасонографічне дослідження (УСГ) ПЗ, печінки,

жовчних проток як перед операцією, так і, за потреби, інтраопераційно. За необхідності проводили комп'ютерну томографію, магнітнорезонансну томографію, сцинтиграфію, рентгенологічне дослідження шлунка та кишок. За неспроможності неінвазивних діагностичних методів у плані визначення місця пухлини використовували малоінвазивні методи: тонкоігольову аспіраційну пункційну біопсію під УСГ контролем, селективну ангіографію, забирання крові із системи ворітної вени для визначення концентрації потрібного гормону.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після клінічного встановлення діагнозу нейроендокринної пухлини та лабораторного його підтвердження наступним важливим кроком у діагностиці є виявлення її локалізації, що у значній частині хворих продовжується і під час операції. Методами УСГ, КТ і/або МРТ діагностовано солітарну інсуліному у 24 хворих: у голівці ПЗ — у трьох, у тілі та хвості — у 21 хворого. В 11 хворих пухлина мала невеликі (8-15 мм) розміри, а ще в одного пацієнта інсулінома мала розсіпний тип будови, і визначити її не вдалося навіть за допомогою інтраопераційної УСГ.

У зв'язку з невеликими розмірами пухлини топічний діагноз гастриноми було поставити дуже важко: з п'яти хворих в одного шляхом УСГ і ще у двох за допомогою КТ діагностовано пухлини у голівці (2) і хвості (1) ПЗ діаметром 8-40 мм. Локалізувати перед операцією карциноїди ПЗ вдалося усім трьом хворим: пухлини 12-43 мм були у двох хворих в голівці, а в одній — у тілі ПЗ.

Наявність клінічних ознак синдрому, обумовлених конкретно нейроендокринною пухлиною, вимагала відповідного передопераційного підготування хворого. Отже, крім загальнозміцнювальної терапії, за інсуліноми хворим вводили глюкозу та діаксид, який пригнічує секрецію інсуліну. За гастриноми з метою зниження шлункової гіперсекреції, крім антацидних засобів місцевої дії та антихолінергічних ліків, застосовували блокатори H₂ рецепторів (циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин) та інгібітори "протонової помпи" (омепра-

зол, лансопрозол, пантопрозол) у дозах, які знижують рівень базальної шлункової кислотності до 10 ммоль/год. Сучасна фармакотерапія дає добрий лікувальний ефект, а тому хворих оперували лише після загоєння виразок та ерозій.

Добрий лікувальний ефект за всіх нейроендокринних пухлин ПЗ ми відзначили після використання аналогів соматостатину (октреотид, лактреотид). Враховуючи те, що операція проходить на ПЗ, ці препарати в адекватних дозах (октреостатин по 600-900 мкг) вводили за дві години до початку операції, під час хірургічного втручання і в перші дві поопераційні доби, що значно зменшує ризик ускладнень — поопераційного панкреатиту, панкреатичних норичь.

Під час операції, після розкриття шлунково-ободової зв'язки проводили ретельний огляд і пальпацію ПЗ, обстежували печінку, великий і малий чепці, регіонарні лімфатичні вузли, стінки шлунка та дванадцятипалої кишки; за необхідності виконували мобілізацію дванадцятипалої кишки за Kocher, використовували інтраопераційну УСГ трансдучером із робочою частотою 7,5-10 МГц. Поєднання інтраопераційної пальпації та УСГ дозволяє довести виявлення солідних інсуліном до 100% [5]. Слід пам'ятати, що до 90% гастрином розташовано у трикутнику, кути якого складають: з'єднання міхурової та печінкової проток (1), перехід другої частини 12-палої кишки у третю (2), тіло ПЗ (3) [7]. Пухлини зазвичай мають темніший, часом вишневий колір і відрізняються від тканини ПЗ. Враховуючи можливість розташування гастриноми у стінці порожнистого органа, проводили трансліюмінацію шлунка та дванадцятипалої кишки. У складних випадках рекомендують інтраопераційно забирати кров із різних ділянок селезінкової, мезентеріальних і ворітної вен із терміновим визначенням концентрації гастрину або інших субстанцій [3].

Як результат перед- та субопераційного обстеження пацієнтів лише в одного хворого з розсипним (мультицентричним) варіантом інсуліноми виявити пухлину не вдалося, як і не вдалося знайти пухлину ще в одного пацієнта з клінічними та лабораторними ознаками гастриноми. Першому хворому виконали дистальну резекцію ПЗ із добрим віддаленим результатом, а другому провели гастректомію, тобто видалили орган, який був мішенню для гастрину.

У решти 29 хворих з інсуліномою виконали: енуклеацію пухлини ПЗ (12 хворих), панкреатодуоденальну резекцію — у трьох, дистальну резекцію тіла та хвоста ПЗ — у восьми хворих, резекцію хвоста ПЗ — у шести пацієнтів. Видалені пухлини мали розміри від 4 до 72 мм.

За гастриноми в одного хворого ультразвуково й ще у трьох шляхом КТ діагностовано пухлини у голівці (3) та хвості (1) ПЗ діаметром 8-40 мм. Хворим проведено енуклеацію пухлини з голівки ПЗ і резекцію хвоста ПЗ. В одного з них були вже метастази у печінці та заочеревинних лімфовузлах: з метою покращення віддалених результатів і полегшення поопераційної хіміо- та симптоматичної терапії [4] хворому провели циторедукцію — резекцію печінки з метастазами.

Оперативне лікування карциноїду ПЗ полягало в панкреатодуоденальній резекції в одного хворого та в енуклеації пухлини ще у двох.

Спектр хірургічних втручань, виконаних у хворих із нейроендокринними пухлинами ПЗ, наведено у таблиці. Останніми роками віддаємо перевагу виконанню операцій лапароскопічним методом.

Після операції у шести хворих протягом 6-23 діб утримувалася помірна гіперглікемія (7,1-9,2 ммоль/л). У чотирьох розвинувся цукровий діабет 1-го типу середнього ступеня тяжкості. Найтяжче ускладнення, яке розвинулося у трьох хворих після видалення інсуліноми — гострий панкреатит. Одна хвора по-

Таблиця

Хірургічне лікування хворих із нейроендокринними пухлинами ПЗ

Операція	Кількість хворих			
	інсулінома	гастринома	карциноїд	разом
Панкреатодуоденальна резекція	3		1	4
Енуклеація пухлини	10+2*	2	1+1*	16
Дистальна резекція тіла та хвоста ПЗ	8+1*	1		10
Резекція хвоста ПЗ	5+1*			6
Циторедукція		1		1
Гастректомія		1		1
Всього	30	5	3	38

Примітка: * — операцію виконано лапароскопічно.

мерла від панкреанекрозу. У чотирьох пацієнтів після енукеації та каудальної резекції ПЗ утворилися зовнішні панкреатичні нориці, які після консервативного лікування протягом трьох-шести тижнів закрилися. В одного хворого після резекції хвоста ПЗ у порожнині малого чепця утворилася псевдокіста. Лікування проводили методом чезрешкірної тонкоголкової аспірації її вмісту під контролем УСГ, що дало позитивний результат.

Серед наших 39 хворих із нейроендокринними пухлинами ПЗ лише в одного, через наявність значного метастатичного ураження, ми не проводили хірургічного лікування. У сучасних умовах таким хворим застосовують хіміотерапію, біотерапію інтерфероном, а також призначають високі дози аналогів октреостатину, що веде до стабілізації пухлинного процесу на довгий період у половини пацієнтів [6].

ВИСНОВКИ

1. Лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози є складною проблемою сучасної панкреатичної хірургії та ендокринології. Хірургічне лікування дозволяє практично у всіх хворих із доброякісними нейроендокринними новоутвореннями ПЗ досягти доброго лікувального ефекту.

2. Перспективним є використання малоінвазивних (лапароскопічних) втручань.

3. Використання аналогів соматостатину зменшує кількість поопераційних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Калинин А.П. Клиническая картина, диагностика и лечение опухолей АПУД-системы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. — 1997. — №3, С. 36-41.
2. Eriksson B., Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas // Brit. J. Surg. — 2000. — Vol. 87 (1). — P. 129-131.
3. Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 635-644.
4. Sarmiento J.M., Heywood G., Rubin J., Ilstrup D.M. et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival // J. Am. Coll. Surg. — 2003. — Vol. 197 (1). — P. 29-37.
5. Schwartz A.E., Pertsemlidis D., Gagner M. Endocrine Surgery. Marcel Dekker, Inc. NY-Basel, 2003. — 703 p.
6. Shojamanesh H., Gibril F., Louie A. et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // Cancer. — 2002. — Vol. 94 (2). — P. 331-343.

7. Stabile B.E., Morrow D.J., Passaro E.Jr. The gastrinoma triangle: Operative implications // Am. J. Surg. — 1984. — Vol. 147 (1). — P. 25-31.

РЕЗЮМЕ

Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

М.П. Павловский, В.И. Коломийцев, Н.И. Бойко, А.В. Лукавецкий, Я.И. Гавриш, Б.А. Наконечный, О.М. Лерчук

Представлен собственный 25-летний опыт хирургического, в том числе и миниинвазивного, лечения 38 пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (ПЖ): инсулиномами — 30 больных; гастриномами — 5 больных; карциноидами поджелудочной железы — 3 больных. Тип и объем оперативного вмешательства зависел от вида опухоли, ее локализации и размера. Так, при локализации опухоли в теле и/или хвосте ПЖ операцией выбора была дистальная или каудальная резекция ПЖ; наличие опухоли в головке ПЖ служило показанием к панкреатодуоденальной резекции или ее энуклеации. Пяти больным операции (три энуклеации аденомы и две резекции ПЖ) выполнили лапароскопически. При подозрении на злокачественный характер образования и отсутствии метастазов операцию дополняли удалением регионарных лимфатических узлов. В послеоперационный период у семи пациентов возникли осложнения: острый панкреатит — 3 больных, панкреатический свищ — 4 больных; одна больная (2,6%) умерла от панкреанекроза.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринные опухоли, хирургическое лечение.

SUMMARY

Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas

M. Pavlovsky, V. Kolomyitsev, N. Bojko, O. Lukavetskij, Ja. Havrysh, B. Nakonechny, O. Lerchuk

The own 25-years experience of surgical treatment of 38 patients with pancreatic neuroendocrine tumors (30 patients had insulinoma, 5 — gastrinoma, 3 — carcinoid) was presented. The type of operation and choice of access depended on the kind of tumor, localization and size. In cases of tumors of body and/or tale of the pancreas the operation of choice was distal (or caudal) pancreatectomy; in cases of pancreatic head tumors the pancreatoduodenectomy, duodenumpreserved caputpancreatectomy or enucleation of tumor masses were performed. 5 patients were operated laparoscopically: 3 adenoma enucleation and 2 distal pancreatectomies. In case of malignancy the metastases resection and/or lymphadenectomy were added. Postoperative period was complicated with acute pancreatitis in 3 patients, pancreatic fistula — 4 patients. One patient (2.6%) died because of pancreonecrosis.

Key words: pancreas, neuroendocrine tumor, surgery.

Дата надходження до редакції 10.09.2008 р.