

## Місце тотальної панкреатектомії в сучасній онкохірургії

S. V. ZEMSKOV

National Medical University by O. O. Bohomolets

### TOTAL PANCREATECTOMY IN MODERN SURGICAL ONCOLOGY

У статті коротко наведено історичні дані стосовно тотальної панкреатектомії (ТП). Представлено огляд сучасної літератури з висвітленням частоти післяопераційної летальності й ускладнень після ТП, тенденцій до формування показань та можливих перспектив подальшого використання цієї операції.

This issue contains short historical data concerning total pancreatectomy (TP). Review of recent publication elucidating the rate of postoperative morbidity and mortality after TP, modern trends in indications to this procedure and perspectives of future application of TP is represented.

Вперше тотальну панкреатектомію (ТП) було виконано Більтротом у 1884 р. Після нього в історії зберігся опис панкреатектомії, виконаної Франком в 1900 р. Про це свідчить Sauve в своїй публікації 1908 р. [1]. Наступний опис ТП, відомий нам з історії, знаходимо вже в 1943 році, цю процедуру виконав Roskey; на жаль пацієнт помер протягом 1 місяця після операції [2]. А ТП, після якої пацієнт вижив, отримуючи замісну інсулінотерапію протягом якнайменш 16 місяців, було писано Priestly в 1944 р. [3]. Майже 60 років історії відділяють перший досвід виконання ТП від її успішного результату!

У 1950-х роках серед онкохірургів існувала думка, що раку підшлункової залози (РПЗ) притаманний мультицентричний характер росту. Причиною для цього були поодинокі спостереження та висока частота ранніх локальних рецидивів у куксі підшлункової залози (ПЗ) після резекцій. Це спонукало вчених того часу до більш широкого впровадження ТП в хірургічну практику [4]. Окрім того, тоді вважали, що ця процедура дозволяє підвищити онкологічну радикальність хірургічного лікування, а також уникнути на той час дуже частих і тяжких ускладнень, пов'язаних з неспроможністю панкреатодигестивних анастомозів після панкреатодуоденальних резекцій (ПДР).

Тим не менш, "успіх" цієї операції виявився нетривалим. Результати ТП було визнано як незадовільні завдяки неприйнятному рівню післяопераційних ускладнень та летальності. Основними

проблемами, що призводили до цього, були панкреатогенний діабет, який характеризується глікемічною нестабільністю зі схильністю до гіпоглікемії, та екзокринна панкреатична недостатність. З 60-х до 80-х років минулого сторіччя високоякісні ферментативні препарати, необхідні для купірування екзокринної недостатності, були ще недоступні (в Україні вони залишалися малодоступними до кінця 90-х років). Таким чином, всі хворі після ТП страждали від тяжкої діареї та мальабсорбції. Зміни у всмоктуванні вуглеводів, в свою чергу, призводили до значних проблем в адаптації дози інсуліну до прийнятої їжі. Стеаторея призводила до дефіциту жиророзчинних вітамінів, особливо вітаміну D, що було причиною розвитку остеопорозу й жирового гепатозу. Як наслідок, прогресували втрата маси тіла й кахексія із значним зниженням якості життя, фізичної та соціальної активності цих хворих.

Сукупність даних факторів змінила зацікавленість, викликану цією операцією, на негативізм у 1980–1990 рр. Крім того, негативне ставлення до ТП було продиктовано відсутністю покращення онкологічної виживаності у хворих на РПЗ [5].

Однак в останній час зацікавленість ТП підсилюється завдяки багатьом факторам. По-перше, розвиток морфології за останні десятиріччя розширив наші уявлення про природу та біологічні властивості пухлин ПЗ. Інвазивна протокова аденокарцинома ПЗ складає 85–90 % всіх пухлинних уражень ПЗ, являє собою біологічно найагресивнішу пухлину і, як наслідок, є асоційованою з най-

гіршим прогнозом навіть після радикальної резекції та ад'ювантної терапії. При цьому діагнозі ТП не приносить покращення у виживаності порівняно з резекціями ПЗ. Щоправда, такі пухлини, як внутрішньопротокова папілярно-муциозна неоплазма (IPMN) з генералізованим ураженням протоки ПЗ, мультицентричні нейроендокринні пухлини (NET) та ізольовані множинні метастатичні ураження ПЗ, є менш агресивними й прогностично більш сприятливими. Забезпечення адекватного локального контролю в цих випадках за допомогою ТП є обов'язковою умовою в протоколі онкологічного лікування таких хворих. Більше того, навіть за умов протокової аденокарциноми, у випадку ранньої діагностики у пацієнтів із підтвердженими спадковими онкосиндромами (BRCA синдром, синдром Лейтс-Сгерса, спадковий аденоматозний поліпоз, спадковий неполіпозний колоректальний рак, спадкова атипова множина меланома та ін.) ТП може бути виправданою з точки зору покращення онкологічної виживаності [6, 7, 8]. По-друге, сучасні хірургічні та анестезіологічні технології в комплексі з новими підходами в діабетології та замісною ензимотерапією дозволяють не тільки забезпечити більш адекватний догляд за хворими після ТП у ранньому післяопераційному періоді, але й надалі дають їм достатньо високу якість життя.

Так, панкреатогенний діабет (ПД), на відміну від інших форм, не має зв'язку з ожирінням або генетичною схильністю. В більшості випадків відмічається легкий перебіг ПД, що пояснюється низькою потребою інсуліну в зв'язку з компенсаторним підвищенням периферичної чутливості до інсуліну. Середня добова доза інсуліну становить близько 0,5 ОД/кг. На відміну від діабету I типу, в пацієнтів із ПД рідко розвивається кетоацидоз і ступінь гіперглікемії помірний в більшості випадків. Порівняно з діабетом II типу, коли наявна висока стійкість до інсуліну, пацієнти після ТП дуже чутливі до інсуліну й у них існує

підвищений ризик ятрогенної гіпоглікемії [9, 10, 11, 12]. Порівняльну характеристику ПД з іншими типами діабетів наведено в таблиці 1 [13].

Та все ж таки, сьогодні ТП виконується доволі рідко, й кількість спостережень за цими пацієнтами обмежена. Вhayanі в 2013 р. проаналізував загальнонаціональну базу даних Американського коледжу хірургів США з 2005 до 2011 р. В результаті з 6314 планових онкологічних резекцій ПЗ тільки 198 (3 %) припадало на частку ТП. Сучасні публікації, присвячені ТП, нараховують по 25–124 випадки та являють собою досвід однієї або декількох клінік за більш ніж 5-річний період [14].

Останнім часом в літературі прийнято поділяти ТП на елективні (заплановані, одноетапні) та завершальні (ті, що виконують, як правило, з приводу ускладнень з боку кукси оперованої ПЗ або при рецидивах у куксі ПЗ). В силу малої кількості спостережень аналіз результатів ТП часто проводиться в загальній вибірці пацієнтів, яка включає як елективні, так і завершальні ТП. З одного боку, це підвищує силу статистичного критерію, але, з іншого боку, ця вибірка стає менш однорідною. Як наслідок, часто незадовільні результати завершальних ТП, що виконують при некрозах кукси ПЗ, на фоні вже існуючих хірургічних ускладнень (панкреатична норія, гастростаз, постгеморагічна анемія і под.) екстраполюють на елективні ТП.

ТП – це технічно складна хірургічна процедура. Однак для хірургів-панкреатологів, які володіють технікою дистальної й проксимальної резекції ПЗ та виконують ці втручання щонайменше 25 на рік, ТП не становить особливої складності. За умов ретельного відбору пацієнтів для цієї операції рівень післяопераційних хірургічних ускладнень та летальності не значно відрізняється від такого після резекцій ПЗ. Італійський досвід 65 ТП, представлений Сіппра, свідчить про 39 % післяопераційних ускладнень з нульовою летальністю [15]. Клініка Мейо наводить свої дані 99 ТП з 32 % ускладнень і 5 % летальності [16]. Müller повідо-

**Таблиця 1. Панкреатогенний діабет порівняно з класичними формами діабету за даними D. Timofte [13]**

Метаболічні зміни	Діабет I типу	Діабет II типу	Діабет III типу
Кетоацидоз	часто	рідко	рідко
Гіперглікемія	тяжка	помірна	помірна
Гіпоглікемія	часто	рідко	часто
Периферична чутливість до інсуліну	нормальна/висока	низька	висока
Печінкова чутливість до інсуліну	нормальна	висока	низька
Рівень інсуліну	низький	високий	низький
Рівень глюкагону	нормальний/ підвищений	нормальний/ підвищений	низький
Рівень панкреатичного пептиду	високий	високий	низький

мляє про 124 елективні ТП, летальність не перевищувала 5 %, а ускладнення 40 %, хоча летальність після 23 завершальних ТП, які було виконано з приводу ускладнень, сягала 39 % [17]. Watanabe звітував про ускладнення та летальність після ТП 32 та 5 % відповідно [18].

Цікаве повідомлення опублікували американські дослідники [19]. Було проведено аналіз післяопераційних ускладнень у 64 пацієнтів після ТП з летальністю 1,6 %. Ускладнення оцінювали шляхом обчислення так званого післяопераційного індексу морбідності (ПІМ). Цей показник дозволяє оцінити не тільки частоту, але й ступінь тяжкості даних ускладнень. Так, для їхньої вибірки ризик ускладнень після ТП становив 45,3 %, при цьому тяжкість ускладнення становила 33,3 за 100-бальною шкалою. Необхідність виконання судинної та мультівісцеральної резекції під час ТП не впливала на ПІМ. Останнє спостереження суперечить даним Bhayani [20], котрі свідчать про 2-кратне збільшення частоти ускладнень за умов розширення ТП із залученням ще одного органа черевної порожнини. Аналіз ускладнень проведено на 198 пацієнтах протягом 90 днів після операції. Летальність у цьому дослідженні склала 6,1 %, а загальний відсоток ускладнень становив 44 %.

Протягом останніх 20 років ТП вже посіла своє місце в арсеналі хірургічного лікування таких пухлин, як IPMN та NET ПЗ, а також спадкових форм раку ПЗ й хронічного панкреатиту. Сьогодні ведеться подальша розробка показань до ТП, особливо в профілактичному напрямку. Так, відповідно до рекомендацій “Clinical Practise Guidelines for MEN1” [21], ретельному скринінгу підлягають родини хворих на MEN1 синдром, котрий успадковується аутосомно-домінантним шляхом. Частота NET ПЗ у пацієнтів із MEN1 синдромом варіює від 30 до 80 %. MEN1 синдром зустрічається в 1–18 % пацієнтів з первинним гіперпаратиреоїдизмом, 16–38 % з гастриномами та менш ніж у 3 % пацієнтів із пухлинами гіпофіза. В 80 % випадків цей синдром має характерну клінічну та біохімічну маніфестацію, в 98 % він проявляється у хворих на 5-й декаді життя. Метою лікування

функціонуючих NET ПЗ, включно з інсуліновою, є радикальне їх видалення. Для неметастазуючих гастрином ПЗ також рекомендовано хірургічне видалення; враховуючи, що у більшості пацієнтів із MEN1 зустрічаються множинні гастриноми в ПЗ та підслизовому шарі дванадцятипалої кишки, може бути рекомендована ТП. Етапна ТП може бути рекомендована при інших NEN ПЗ, у випадках, коли неможливо виконати енуклеацію. Пошук молекулярного прогностичного маркера може сприяти більш селективному відбору хворих з MEN1 для профілактичних панкреатектомій.

Такий молекулярний маркер для іншої пухлини ПЗ – IPMN нещодавно винайшли японські дослідники на чолі з Takano [22]. GNAS мутація є ранньою подією в прогресії IPMN, і виявляється тільки в пухлинах вірсунгової протоки. Відомо, що IPMN, які втягують вірсунгову протоку, асоційовані із значно більшою ймовірністю малігнізації та утворення РПЗ “de novo”, ніж пухлини менших проток. Та хоч чутливість тесту панкреатичного соку на GNAS мутацію не перевищує 50 %, цей метод може бути використаний як додатковий у випадку радіологічного підтвердження діагнозу з метою застосування більш агресивної хірургічної тактики – ТП.

Таким чином, ТП як хірургічна процедура пройшла довгий шлях становлення. Зародившись передчасно, більш ніж за 50 років до впровадження в клінічну практику інсуліну, без застосування якого всі хворі після ТП були приречені на смерть у післяопераційному періоді, друге народження здобула в 1944 р. Але навіть незважаючи на наявність доступного інсуліну, потрібно було ще близько 50 років, щоб навчитись ефективно розв’язувати й компенсувати основні метаболічні порушення, викликані ендо- та екзокринною панкреатичною недостатністю. Отже, більше 100 років змін хірургічних поколінь, поглядів та підходів нарешті викристалізували сьогодні показання до ТП та рекомендації з ведення цих хворих із мінімальними ризиками. Однак багато питань з приводу оптимального відбору хворих для цієї процедури залишаються відкритими.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sauve L. Since you pancreatectomy specialment the cephalic pancreatectomy / L. Sauve // Rev. Chir. – 1908. – Vol. 37. – P. 113–152.
2. Rockey E. W. Total pancreatectomy for carcinoma: Case Report / E. W. Rockey // Ann. Surg. – 1943. – Vol. 18. – P. 603–611.
3. Total pancreatectomy / W. H. ReMine, J. T. Priestley, E. S. Judd [et al.] // Ann. Surg. – 1970. – Vol. 172. – P. 595–604.
4. Priestly J. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet cell adenoma / J. Priestly, M. Comfort, J. Randcliff // Ann. Surg. – 1944. – Vol. 199. – P. 211–221.
5. Results of Total Pancreatectomy for Adenocarcinoma of the Pancreas / M. Howard Karpoff, S. David Klimstra, F. Murray Brennan [et al.] // Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136 (1). – P. 44–47.
6. Bartsch D. K. Familial pancreatic cancer / D. K. Bartsch // Br. J. Surg. – 2003. – Vol. 90. – P. 386–387.

7. Rulyak S. J. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families / S. J. Rulyak, T. A. Brentnall // *Pancreatology*. – 2001. – Vol. 1 (5). – P. 477–485.
8. A new indication for pancreas transplantation: high grade pancreatic dysplasia / K. P. Charpentier, T. A. Brentnall, M. P. Bronner [et al.] // *Clin. Transplant*. – 2004. – Vol. 18. – P. 105–107.
9. Hiromichi Maeda. Pancreatogenic Diabetes after Pancreatic Resection/Hiromichi Maeda, Kazuhiro Hanazaki//*Pancreatology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 8.
10. YunFeng Cui. Pancreatogenic Diabetes: Special Considerations for Management / YunFeng Cui, K. Dana Andersen // *Pancreatology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 9.
11. Is pancreatic (type 3c) diabetes underdiagnosed and misdiagnosed? / P. D. Hardt, H. U. Kloer, M. D. Brendel [et al.]// *Diab. Care*. – 2008. – Vol. 31 (2). – P. 4.
12. Взаємозв'язок ранніх пострезекційних ускладнень та розвитку панкреатогенного цукрового діабету у хворих на злоякісні новоутворення підшлункової залози / О. І. Дронов, С. В. Земсков, І. С. Новарчук, П. П. Бакунець // 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – 24 (1). – С. 44–51.
13. Metabolic disorders in patients operated for pancreatic cancer / D. Timofte, R. Livadarin, V. Bintintan [et al.]// *Surgery updates*. – 2014. – Vol. 10 (3). – P. 6.
14. Perioperative Outcomes of Pancreaticoduodenectomy Compared to Total Pancreatectomy for Neoplasia / N. H. Bhayani, J. L. Miller, J. Ortenzi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2014. – Vol. 18. – P. 549–554.
15. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes / S. Crippa, D. Tamburrino, S. Partelli [et al.] // *Surgery*. – 2011. – Vol. 149. – P. 79–86.
16. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? / B. J. Billings, J. D. Christein, W. S. Harmsen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2005. – Vol. 9. – P. 1059–1066.
17. Is there still a role for total pancreatectomy? / M. W. Muller, H. Friess, J. Kleeff [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 246 (6). – P. 966–974.
18. Long-Term Outcomes After Total Pancreatectomy: Special Reference to Survivors' Living Conditions and Quality of Life / Y. Watanabe, T. Ohtsuka, T. Matsunaga [et al.] // *World J. Surg.* – 2015. – Vol. 39. – P. 1231–1239.
19. Quantifying the Burden of Complications Following Total Pancreatectomy Using the Postoperative Morbidity Index: A Multi-Institutional Perspective / J. Datta, R. S. Lewis Jr, J. A. Drebin [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol. 19. – P. 506–515.
20. Pancreaticoduodenectomy-multivisceral resection adds morbidity: a NSQIP analysis / N. H. Bhayani, E. T. Kimchi, J. T. Kaifi [et al.] // *Surgery*. – 2013. – in review.
21. Rajesh V. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) / V. Rajesh Thakker, J. Paul Newey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97 (9). – P. 2990–3011.
22. Deep Sequencing of Cancer-Related Genes Revealed *GNAS* Mutations to Be Associated with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Its Main Pancreatic Duct Dilation / S. Takano, M. Fukasawa, S. Maekawa [et al.] // *PLoS ONE* 9(6): e98718. doi:10.1371/journal.pone.0098718

Отримано 27.10.15