

На правах рукописи



Васильева Анна Викторовна

**Факторы прогноза и пути улучшения хирургического лечения гормонально-активных
нейроэндокринных опухолей поджелудочной
железы**

3.1.9. Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Егоров Алексей Викторович

Официальные оппоненты:

Чжао Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, акционерное общество «Европейский медицинский центр», руководитель хирургической клиники

Трифанов Владимир Сергеевич, доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий центром абдоминальной хирургии, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» декабря 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы представляют собой отдельную группу заболеваний, отличающуюся специфической терминологией, классификацией, особенностями диагностики и подходов к лечению (de Herder WW. et al. 2016). НЭО с локализацией в поджелудочной железе составляют около 10% всех панкреатических новообразований. (Souche R. et al. 2020). За последние десятилетия выявляемость заболевания увеличилась более чем в шесть раз, что говорит о возросшей актуальности вопросов лечения данной категории пациентов. (Кочатков А. В. и др. 2016; Canakis A. et al. 2022; Hallet C.H. et al. 2015; Halfdanarson T.R. 2008).

Гормонально-активные НЭО поджелудочной железы обладают выраженной вариабельностью клинических и морфологических особенностей. В лечении этой группы пациентов широко применяется медикаментозная терапия, включающая в себя био-, таргетную и химиотерапию, однако единственным радикальным методом является хирургический. (Cives M. et al. 2018).

Операции на поджелудочной железе считаются хирургией высокого риска и коррелируют с высоким процентом послеоперационных осложнений и летальности: согласно данным мировой литературы, для инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолей достигают значений 72% и 6% соответственно (Souche R. 2020; Jilesen A.P. et al. 2016; Atema J.J. et al. 2015). Выявление факторов риска и их коррекция с целью минимизации процента осложнений – важная задача для улучшения результатов хирургического лечения.

В мировой литературе имеется ряд научно-исследовательских работ, посвященных изучению хирургического лечения гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, однако в настоящее время не описаны способы дооперационной оценки факторов риска хирургического вмешательства и их коррекции. (Кригер А. В. и др. 2010; Егоров А. В. и др. 2010; Cloyd J.M. et al. 2015; Okabayashi T. et al. 2013; Dai M. et al. 2022; Carrere N. et al. 2013; S. Crippa S. et al. 2012; Cherif R. et al. 2012). Тем временем, нет сомнений в том, что выявление факторов риска и их коррекция с целью минимизации процента осложнений – важная задача для улучшения результатов хирургического лечения.

Таким образом, представляется актуальным проведение исследования, направленного на изучение непосредственных и отдаленных результатов оперативного лечения функционирующих нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы, а также на разработку соответствующих стандартов диагностики и хирургического вмешательства на основании выявленных прогностических факторов.

Степень разработанности

Тема хирургического лечения пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в настоящий момент по-прежнему остаётся дискуссионной. Оперативное вмешательство является единственным радикальным способом лечения, однако в то же время оно сопряжено с высокими показателями послеоперационных осложнений и летальности (Canakis A. et al 2022; Souche R. et al. 2020). В мировой практике в силу небольшой выборки подобных пациентов из-за редкости патологии на данный момент отсутствует единая система стратификации риска, позволяющая на этом основании корректировать лечебно-диагностическую тактику (Birnbbaum D.J et al. 2015; Bassi C. et al. 2005; Brient C. et al. 2012; Xu Q. et al. 2021). В то же время вместе с ростом заболеваемости в последние годы потребность в разработке оптимального стандартизованного алгоритма, основанного на факторах риска, становится все более и более актуальной, однако международный консенсус по этому вопросу, ввиду недостаточности наблюдений и разнородности клинического материала, так и не достигнут. Данный факт послужил поводом для выполнения исследования на относительно крупной по международным стандартам и однородной базе пациентов с целью выявления прогностически значимых факторов риска, их детальной оценки и статистического анализа с последующим определением способов их возможной пред- и интраоперационной коррекции для улучшения ближайших и отдаленных результатов хирургического вмешательства.

Цели исследования

Цель исследования: определение прогностических факторов, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и разработка возможных методов воздействия на эти факторы.

Задачи исследования

1. Определить факторы, влияющие на улучшение непосредственных результатов хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.
2. Выявить факторы прогноза, отрицательным образом сказывающиеся на непосредственные результаты лечения больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.
3. Определить клинико-морфологическую корреляцию, влияющую на выживаемость больных и прогрессию нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.
4. Определить оптимальный объем хирургического лечения у больных с

нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы с учетом факторов риска.

5. Разработать алгоритмы лечебно-диагностических мероприятий у больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы с целью улучшения результатов хирургического лечения.

Научная новизна

В данной работе на беспрецедентно большой однородной для данной патологии выборке пациентов (150 клинических случаев) за период с 1990 по 2021 год проведен детальный анализ непосредственных и отдаленных результатов после различных видов хирургических вмешательств по поводу гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. На основании проведенной оценки уточнены особенности нуждаемости в единых научно-обоснованных рекомендациях для диагностических и лечебных мероприятий, направленных на повышение качества оказываемой медицинской помощи пациентам со спорадическими новообразованиями и нейроэндокринными опухолями в рамках наследственных синдромов. Анализ крупной однородной группы позволил выявить, проанализировать и впервые сформировать перечень значимых факторов риска развития осложнений, на основании чего разработан оптимальный лечебно-диагностический алгоритм и сформулированы предложения по совершенствованию и индивидуализации комплексного подхода.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенного анализа и определения прогностической значимости выявленных факторов, влияющих на диагностику заболевания, сформулирован алгоритм оптимального диагностического подхода к пациентам с функционирующими опухолями поджелудочной железы. Благодаря анализу непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения идентифицированы статистически значимые факторы прогноза, на основе которых разработан алгоритм комплексного лечебного подхода, а также установлены значимые факторы риска развития послеоперационного диабета в отдаленном послеоперационном периоде.

Предложенный диагностический алгоритм позволяет рационально использовать разные методы диагностики, что, в частности сокращает время постановки топического диагноза и повышает его точность. Разработанный лечебный подход позволяет снизить количество послеоперационных осложнений, персонализировать лечение, рационально применять

органосберегающий подход и уменьшить частоту развития послеоперационного диабета.

Результаты исследования позволяют оптимизировать тактику подхода к диагностике и оперативному лечению пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, а также дают возможность рекомендовать другим стационарам хирургического профиля применять разработанный в клинике алгоритм с целью минимизации послеоперационных осложнений и достижения максимально возможных наилучших непосредственных и отдаленных результатов оперативного лечения.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации внедрены и используются в лечебной и учебной работе Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Семёновский Университет) кафедры факультетской хирургии №1. Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры факультетской хирургии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплин хирургия, факультетская хирургия, читаемых клиническим ординаторам и аспирантам.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по результатам хирургического лечения пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, а также оценке степени разработанности и актуальности данной темы. В соответствии с целью и задачами разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования, а также ряд современных методов исследования. Объектом научной работы была крупная для данной нозологии однородная выборка пациентов, перенесших операции по поводу функционирующих опухолей поджелудочной железы. Сбор, обработка и анализ исходных данных проводились с использованием современных статистических методов и соответствующих компьютерных программ. Результаты, полученные в ходе работы, оцениваются с помощью методов статистического анализа, а выявленные факторы риска оценивались на предмет их статистической значимости.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основные значимые факторы, влияющие на непосредственные результаты хирургического лечения инсулин- продуцирующих нейроэндокринных опухолей: локализация новообразований и их количество, глубина залегания опухоли в паренхиме поджелудочной железы и расстояние до панкреатического протока, объем оперативного вмешательства,

точность топической дооперационной диагностики, индекс массы тела пациента и своевременность постановки синдромального диагноза.

2. Для определения оптимальной диагностической и лечебной тактики должна быть проведена дифференциальная диагностика между спорадическими инсулиномами и опухолями в рамках наследственных синдромов.

3. При отсутствии данных за вторичное поражение и распространенность опухолевого процесса для локализованных инсулин-продуцирующих неоплазий Grade 1 и 2 допустимо выполнение органосберегающих операций без лимфаденэктомии.

4. Локализованные инсулиномы Grade 1 и 2 имеют одинаково благоприятный прогноз в отношении общей и безрецидивной выживаемости.

5. Основной фактор, определяющий риск развития послеоперационного диабета – объем удаляемой ткани поджелудочной железы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия и области исследования п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Личный вклад

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы и задач научной работы, разработке оптимального режима проведения у пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, формулировке положений, выносимых на защиту и аналитическом обзоре имеющейся тематической литературы. Автор принимала непосредственное участие в обследовании пациентов, предоперационной диагностике и подготовки, проведении операций, послеоперационного ухода, а также последующий контроль с определением качества жизни, согласно специализированным опросникам. Также диссертантом лично выполнены сбор и анализ клинических данных, обобщение, статистическая обработка полученных результатов и сравнение с имеющимися данными в мировой и отечественной литературе. На основании проделанной работы автором сформулированы выводы и практические рекомендации, вклад автора в интерпретацию полученных данных является определяющим. Посредством публикации результатов исследования в научных журналах и при помощи выступлений на конференциях по теме диссертации результаты исследования были донесены автором до медицинского сообщества.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определяется достаточным объемом первичного материала, качественным и количественным репрезентативным объемом наблюдений пациентов, включенных в диссертационное исследование, применением лабораторных и инструментальных методов комплексного обследования, стандартизированных опросников качества жизни, анализом ближайших и отдалённых результатов оперативного лечения с применением актуальных методов статистической обработки данных. В работе использовано достаточное количество литературных источников. Научные положения, выводы и рекомендации четко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором.

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на XXX Российском Симпозиуме по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» (г. Ярославль, 05.10.2020).

Апробация результатов диссертационной работы состоялась на клинической конференции кафедры и клиники факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 1 - иная по теме диссертационного исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 118 страницах машинописного текста и включает в себя оглавление, список сокращений, введение, обзор литературы, четыре главы описания методов исследований и полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы, в который вошли 14 отечественных и 96 зарубежных источников. Также в работе представлены 25 таблиц и 17 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование вошло 150 пациентов, среди которых 42 (28%) мужчины и 108 (72%) женщин, оперированных по поводу инсулином поджелудочной железы. Большинство пациентов - трудоспособного возраста: 52 ± 15 лет (min = 15 лет, max = 81 год), медиана - 52 года. Среднее время постановки диагноза от возникновения первых симптомов составило 16 ± 5 месяцев с разбросом значений от 2 месяцев до 23 лет. У 25 из 150 пациентов (17%) диагностирован наследственный синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1). По частоте локализаций новообразования были распределены равномерно: 65 (39 %) опухолей располагались в головке поджелудочной железы, 43 (26 %) – в теле и 59 (35%) неоплазий найдены в хвосте. Размер инсулином варьировал от 5 мм до 60 мм (среднее значение - 18 ± 2 мм). В исследование вошли, согласно классификации Международного противоракового союза, больные с IA-IIA стадией заболевания. Степень дифференцировки опухолей варьировала в пределах Grade 1-2, а индекс пролиферации Ki67 не превышал 9%, однако, так как иммуногистохимическое исследование стало доступным лишь с 2006 года, данный параметр был определен не для всех неоплазий. Клиническая картина у всех пациентов была обусловлена гипогликемическим синдромом и вариативно включала в себя общую слабость, потливость, тремор, ощущение сердцебиения, тошноту, головокружение, нарушение зрения, судороги, прибавку массы тела вплоть до ожирения и когнитивные нарушения. При попытке выявления клиничко-морфологической корреляции значимых различий в проявлении болезни у пациентов с опухолями разных морфологических групп установлено не было.

Пациенты, включенные в исследование, относились к статусам ECOG I-III. Сопутствующие патологии были выявлены у 134 пациентов (89%). Чаще всего встречались гипертоническая болезнь, атеросклероз аорты и ее ветвей, эзофагит, гастрит, дуоденит, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ожирение, узловый зоб и железодефицитная анемия. В рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии у 16 больных (64%) диагностирован первичный гиперпаратиреоз, а у 14 (56%) выявлена микроаденома гипофиза. Ожирение встречалось достаточно часто и было диагностировано у 67% больных, причем у 10 % – третьей степени.

При подозрении на синдром эндогенного гиперинсулинизма после сбора анамнеза и изучения клинической картины проводилась 72-часовая проба с голоданием. На этапе клинических проявлений в случае отсутствия поражения других эндокринных органов дифференцировать спорадическую форму заболевания и наследственный синдром МЭН-1 не представлялось возможным. В качестве скрининга наследственного синдрома исследовали уровень адренокортикотропного и соматотропного гормонов, пролактина, инсулино-подобного

фактора роста-1, а также паратгормона и ионизированного кальция для синдромальной оценки состояния гипофиза и паращитовидных желез. Для подтверждения наследственного характера заболевания проводилось генетическое тестирование. В рамках топической диагностики использовались трансабдоминальное УЗИ (100%), ЭндоУЗИ (46%), компьютерная томография органов брюшной полости (83%), АСЗК (65%) и ИОУЗИ (98%). Подтвердить нейроэндокринную природу опухолей позволял иммуногистохимический анализ, который проводили с применением различных антител (хромогранин А, сипаптофизин, CD56 и т.д.) и определением индекса Ki-67. Для опухолей Grade 1 индекс пролиферации составил от 1 до 2,8 % (средний показатель $1,5\% \pm 0,4$), в группе G2 - от 3 до 9 % (среднее значение $4,6\% \pm 1,1$).

Оперативное вмешательство осуществлялось при локализованных функционирующих опухолях поджелудочной железы. Варианты вмешательств представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение объема операции в зависимости от локализации первичной опухоли

Объем операции	Энуклеация			Дистальная резекция				ПДР	Панкреэктомия	Операция Томпсона
	Лапароскопическая	Традиционная	Множественная	Лапароскопическая		Традиционная				
				Спленэктомия		Спленэктомия				
				Нет	Да	Нет	Да			
Количество	9	73	1	3	1	25	35	4	1	3

В случае спорадических опухолей, по возможности, делали выбор в пользу органосберегающих вмешательств. Противопоказанием для энуклеаций считали близость к главному панкреатическому протоку. При локализации опухоли в толще паренхимы в дистальных отделах поджелудочной железы выполняли дистальную резекцию. При расположении НЭО в толще головки железы объемом операции являлась панкреатодуоденальная резекция (ПДР). С учетом наличия данных о низкой степени злокачественности инсулином, лимфаденэктомия рутинно не выполнялась, а при наличии измененных лимфатических узлов проводилась их биопсия.

Из общего количества 31 операция (20%) была симультантной: чаще всего операция на поджелудочной железе сочеталась с холецистэктомией.

В послеоперационном периоде ведение больных осуществлялось в соответствии с протоколом лечения острого панкреатита и включало в себя контроль системной и дренажной амилазы, зондовое питание, антисекреторную, ферментную, анальгетическую, антибактериальную терапию, а также использование синтетических аналогов соматостатина.

Непосредственные результаты оперативных вмешательств были оценены в соответствии с критериями классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo (Таблица 2).

Таблица 2 – Осложнения хирургического лечения в соответствии с критериями классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo

Класс осложнений	I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V
Количество пациентов	22	3	27	4	3	5	7

В проведенном исследовании ранние послеоперационные осложнения, выделяемые в соответствии с критериями Clavien-Dindo, возникли в 71 наблюдении (46 %), при этом большинство ситуаций (79 % от всех осложнений) соответствовало I-III категориям шкалы.

Большая часть осложнений связана с возникновением послеоперационного панкреатита. Для их описания использована международная классификация ISGPF (2016), согласно которой выделяют биохимическую несостоятельность, а также панкреатические фистулы типов В и С. Данные о характере и частоте отдельных видов осложнений представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Общая характеристика ранних послеоперационных осложнений

Осложнение	Количество наблюдений
Биохимическая несостоятельность	21
Свищ типа В	31
Свищ типа С	14
Желудочно-кишечное кровотечение	3
Гастро- и дуоденостаз	2
Эвентрация	2
Нагноение п/о ран	2
Некроз тонкой кишки	1
Тромбоэмболия легочной артерии	1
Инфаркт миокарда	1

Распределение панкреатических фистул в соответствии с классификацией ISGPF (2016) представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение свищей в зависимости от операции (ISGPF, 2016)

Объем операции	Панкреатическая фистула (n=65)		
	Биохимическая несостоятельность (n=21)	Свищ типа В (n=31)	Свищ типа С (n=13)
Энуклеация из головки (n=56)	10 (18%)	13 (23%)	8 (14%)
Энуклеация из тела (n=15)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
Энуклеация из хвоста (n=12)	0 (0%)	2 (17%)	1 (8%)
Дистальная резекция с сохранением селезенки (n=26)	2 (8%)	4 (15%)	0 (0%)
Дистальная резекция со спленэктомией (n=36)	7 (19%)	8 (22%)	0 (0%)
Дистальная резекция со спленэктомией + энуклеация из головки (n=3)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
ПДР (n=4)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)

При незначительной разнице числа дистальных резекций и энуклеаций панкреатические фистулы возникали чаще после выполнения последних (38 % против 19 %, OR=2,61, p=0,04), особенно при локализации опухоли в головке поджелудочной железы (21 пациент, 75% среди всех панкреатических свищей после энуклеаций). При расположении опухоли на расстоянии свыше 3 мм от главного панкреатического протока количество осложнений снижалось практически в 2 раза (OR=29,82, p=0,04) (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура ранних послеоперационных осложнений у пациентов после энуклеации опухоли в зависимости от расстояния до панкреатического протока

Расстояние от опухоли до протока (D)	D < 3 мм (n=21)	D > 3 мм (n=62)
Свищи типа В	11	6
Свищи типа С	7	4
Всего	18 (85%)	10 (16%)

Травматичность энуклеации определяется и размером опухоли. Очевидно, что чем больше диаметр новообразования, тем значительней площадь травматической поверхности, вне зависимости от техники операции, навыков хирурга или инструментов. При энуклеации опухолей диаметром свыше 2 см наблюдалось увеличение количества панкреатических фистул в 1,8 раз ($p=0,05$). Вероятно, множественная энуклеация ассоциирована с еще большим риском послеоперационных осложнений, однако в наше исследование вошло всего 5 таких пациентов. У 4 из 5 больных мы наблюдали осложненный послеоперационный период: 2 свища типа В и 2 свища типа С с одним летальным исходом.

Из 62 больных 26 пациентам выполнена спленосберегающая резекция поджелудочной железы (42 %). Панкреатические фистулы в группах спленосберегающих вмешательств и операций со спленэктомией составили 6 (23%) и 15 (42%) соответственно. Достоверно говорить о роли удаления селезенки в повышении риска развития послеоперационных панкреатических свищей на настоящий момент не представляется возможным.

Небольшая выборка панкреатических фистул после ПДР в нашем наблюдении не позволяет делать достоверные выводы, а, согласно мировому опыту, их значение достигает 35%. В нашем наблюдении оба пациента с летальным исходом имели, как минимум, серьезные сопутствующие заболевания и индекс массы тела больше 40. Техническая сложность и большой объем операции дают все основания считать эту операцию наиболее травматичной и опасной. Выполнение ПДР должно осуществляться только по показаниям. Единичный случай панкреатэктомии, как и в случае с ПДР, дает право рассуждать о рисках осложнений только на основании доступной теоретической базы. Травматичность, значительный риск осложнений и высокая смертность коррелирующие с данным вмешательством, заставляют задуматься о выработке четких показаний к ее выполнению. В нашем наблюдении панкреатэктомия была выполнена при тотальном поражении всех отделов поджелудочной железы.

Симультантные вмешательства наиболее часто сочетались с холецистэктомией по поводу хронического калькулезного холецистита (19 пациентов, 61% от всех симультантных операций). При этом процент осложнений в группе с холецистэктомией составил 47% (5 свищей группы В и 4 свища типа С), а в группе без симультантных вмешательств – 27% (21 свищ группы В, 10 свищей типа С, эвентрация), однако полученную разницу в нашем исследовании нельзя считать достоверной ($p>0,05$). Из 4-х пациентов, кому одномоментно была выполнена пластика передней брюшной стенки по поводу вентральной грыжи, у одного возник свищ типа В. На три наблюдения односторонней адреналэктомии приходится 1 свищ типа В. В целом, широкое разнообразие спектра симультантных вмешательств сочетается с небольшим количеством наблюдений внутри каждой группы, что затрудняет делать достоверные и однозначные выводы относительно корреляции риска послеоперационных

осложнений и отдельных видов сочетанных операций.

Точность топической диагностики на дооперационном этапе способствовала снижению осложнений практически в 1,5 раза ($p=0,04$). В случае соответствия до- и интраоперационной картин осложнения встречались в 26 % случаев, в то время как при расхождении диагноза этот показатель достигал 37 %. Чувствительность трансабдоминального УЗИ в нашем исследовании составила 54%, ЭндоУЗИ - 85%, КТ органов брюшной полости - 68 %. Чувствительность интраоперационного УЗИ составила 99%, у 9 пациентов в связи с несоответствием данных до- и интраоперационной топической диагностики хирургическая тактика была изменена.

В нашем наблюдении 17 пациентам ранее были выполнены операции на поджелудочной железе (например, предыдущие дистальные резекции или энуклеации), однако анализ не выявил достоверного увеличения количества осложнений в этой группе.

Очевидным фактором риска является высокий индекс массы тела ($p=0,04$). Данный индекс среди пациентов, у которых развились послеоперационные осложнения, колебался от 27 до 45 и в среднем составил $35,1 \pm 2,9$. Индекс массы тела тех больных, у кого осложнений отмечено не было, в среднем составил $27,1 \pm 1,7$. Данное явление объясняется возникающей необходимостью купирования симптомов гипогликемии частым приемом быстрых углеводов. Кроме того, у многих пациентов потребовались годы для установки синдромального диагноза, что способствовало прогрессивному набору массы тела и развитию таких необратимых последствий гипогликемии, как энцефалопатия. Очевидно, что быстрая постановка диагноза и ранее начало лечения способствует снижению риска осложнений.

Не было получено статистически значимой разницы частоты осложнений в зависимости от пола пациентов ($p=0,102$). Не удалось также сделать каких-то убедительных выводов о существовании прямой корреляции между риском послеоперационных осложнений и возрастом больных. В группе больных с ECOG III (11 пациентов) отмечено значительное повышение количества послеоперационных осложнений (43% против 28%; $p=0,04$), что свидетельствует в пользу своевременной коррекции сопутствующих заболеваний. Специфических осложнений, связанных с конкретными имеющимися сопутствующими заболеваниями, в нашем наблюдении не отмечено.

В исследовании зафиксировано 7 послеоперационных летальных исходов. Анализ летальных исходов приводит к мысли о значимости вышеупомянутых прогностических факторов в совокупности: в первую очередь, ожирения, соматического статуса и объема оперативного вмешательства.

Отдаленные результаты хирургического лечения нейроэндокринных инсулин-продуцирующих опухолей были проанализированы у 96 из 150 пациентов (64 %). Средний срок наблюдения составил 149 ± 60 месяцев (диапазон от 9 до 284 месяцев).

Общая выживаемость в среднем составила 149 ± 60 месяцев, медиана – 275 месяцев, пятилетняя выживаемость – 99 %, десятилетняя – 93%. Средняя безрецидивная выживаемость составила 144 ± 62 месяца, медиана не достигнута, пятилетняя безрецидивная выживаемость – 98 %, десятилетняя – 96%.

Женщины продемонстрировали более низкую общую десятилетнюю выживаемость в сравнении с мужчинами: 91% против 93 %, однако полученная разница статистически недостоверна ($p=0,884$). В безрецидивной десятилетней выживаемости мы получили схожие результаты (93% против 100%, $p=0,593$). Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от пола представлена на Рисунках 1 и 2.

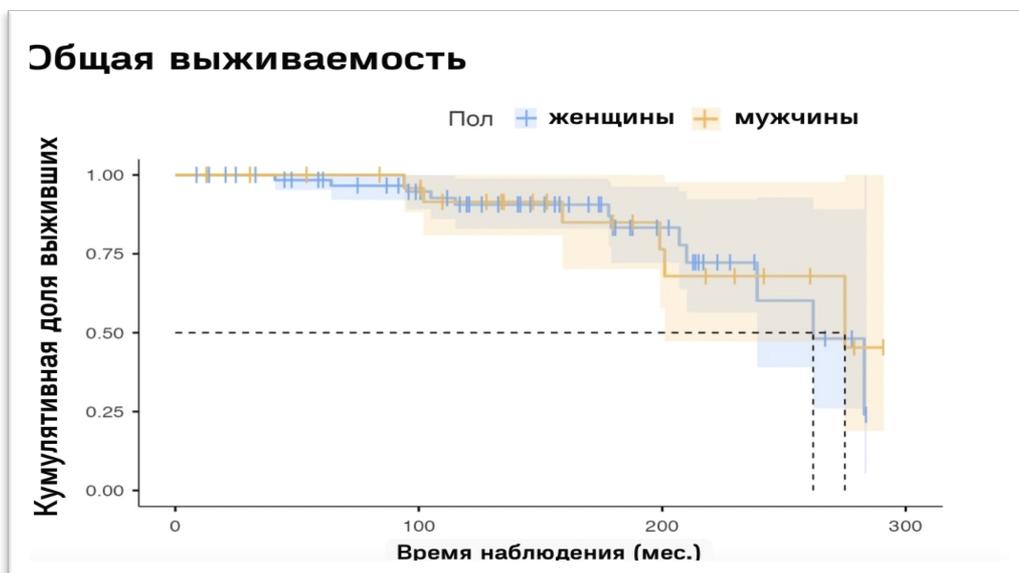


Рисунок 1 – Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от пола пациентов

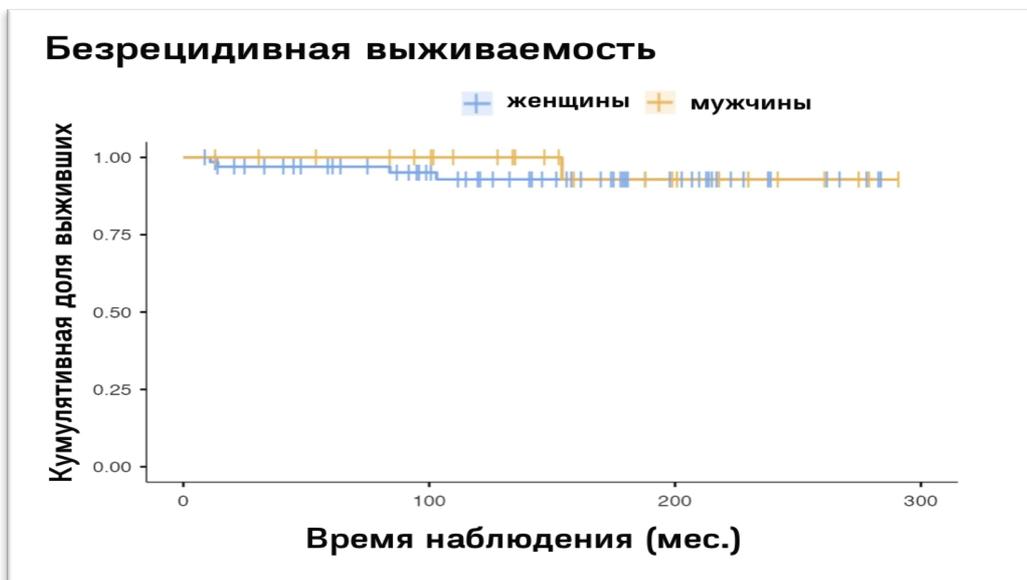


Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от пола пациентов

Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от возраста представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста пациентов

Возраст пациента, лет	Десятилетняя общая выживаемость, %	Десятилетняя безрецидивная выживаемость, %
< 40 лет	100%	96%
40-49 лет	92%	92%
50-59 лет	93%	100%
> 59 лет	76%	93%

Наиболее благоприятные результаты отмечены у пациентов в возрасте до 40 лет для показателей общей выживаемости ($p=0,012$) и для больных в возрасте до 59 лет для показателей безрецидивной выживаемости ($p=0,313$).

Общая выживаемость в среднем для спорадических опухолей составила 146 ± 63 месяцев, а для опухолей в рамках синдрома МЭН-1 - 142 ± 61 месяцев. Достоверной статистически значимой разницы не обнаружено ($p = 0,104$). Средние значения безрецидивной выживаемости для спорадических и наследственных опухолей достоверно отличаются: 146 ± 63 месяцев против 121 ± 55 месяцев, $p = 0,044$. Полученные результаты согласуются с имеющейся информацией о склонности к более частому рецидивированию опухолей в рамках синдрома МЭН-1. Данные отображены на Рисунках 3 и 4.

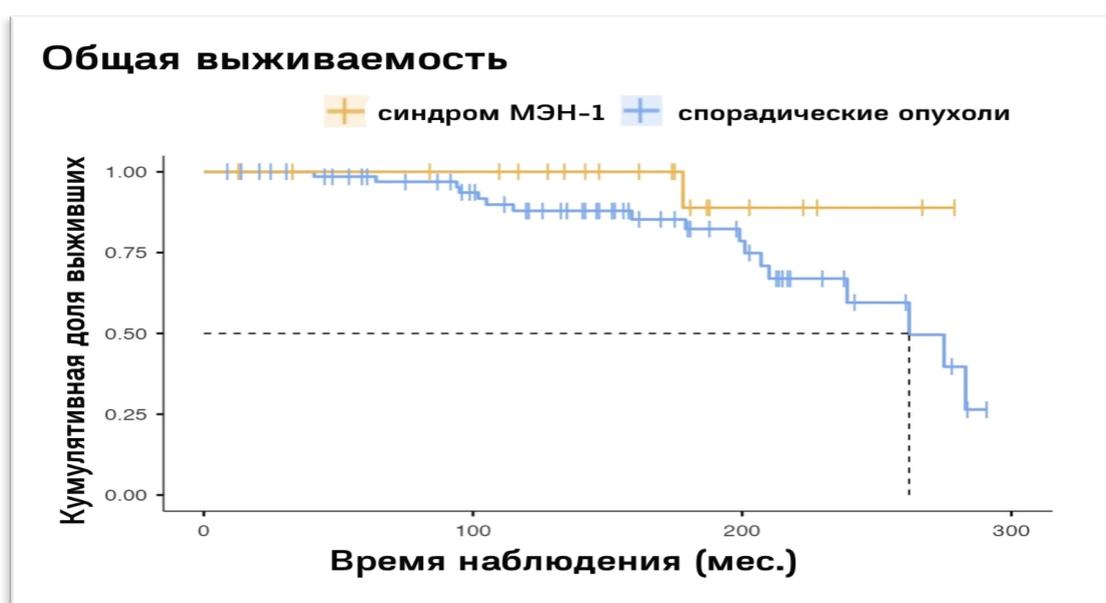


Рисунок 3 – Общая выживаемость пациентов со спорадическими опухолями и с неоплазиями в рамках синдрома МЭН-1

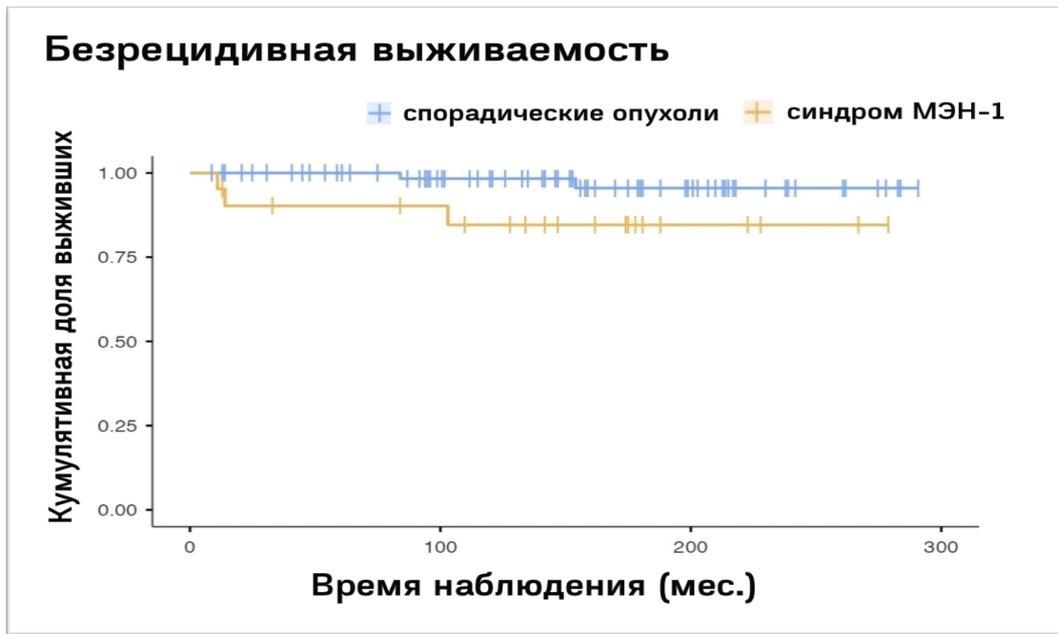


Рисунок 4 – Безрецидивная выживаемость пациентов со спорадическими опухолями и с неоплазиями в рамках синдрома МЭН-1

Общая десятилетняя выживаемость пациентов с неоплазиями категорий G1 и G2 составила соответственно 93 % и 90 %. Статистически достоверной разницы между этими группами не получено ($p = 0,757$). Результаты представлены на Рисунке 5.

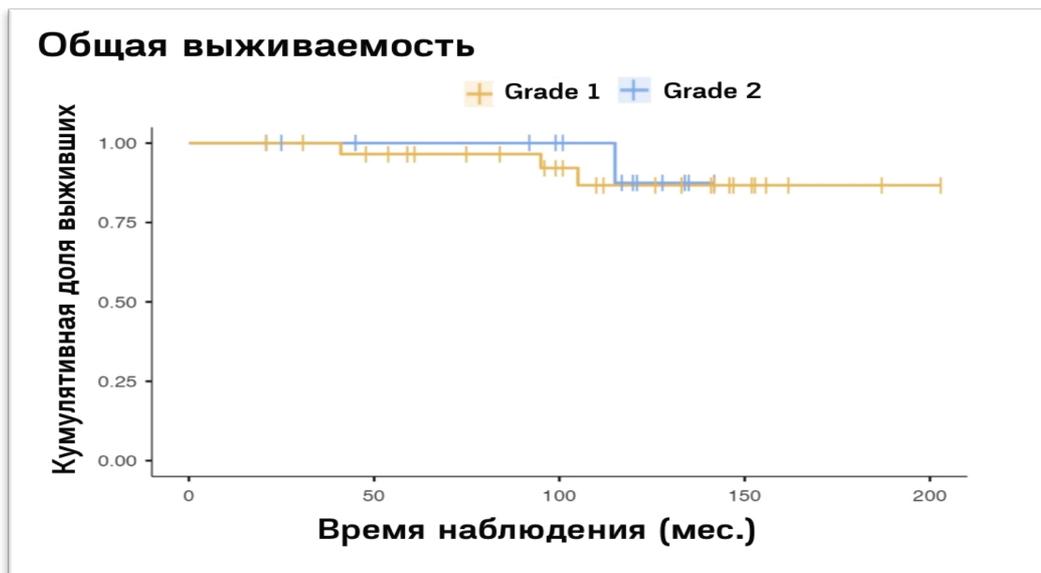


Рисунок 5 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли

Не было отмечено статистически значимой разницы и в десятилетней безрецидивной выживаемости между больными с неоплазиями G1 и G2, которая составила 100% и 87% соответственно ($p = 0,797$, Рисунок 6).

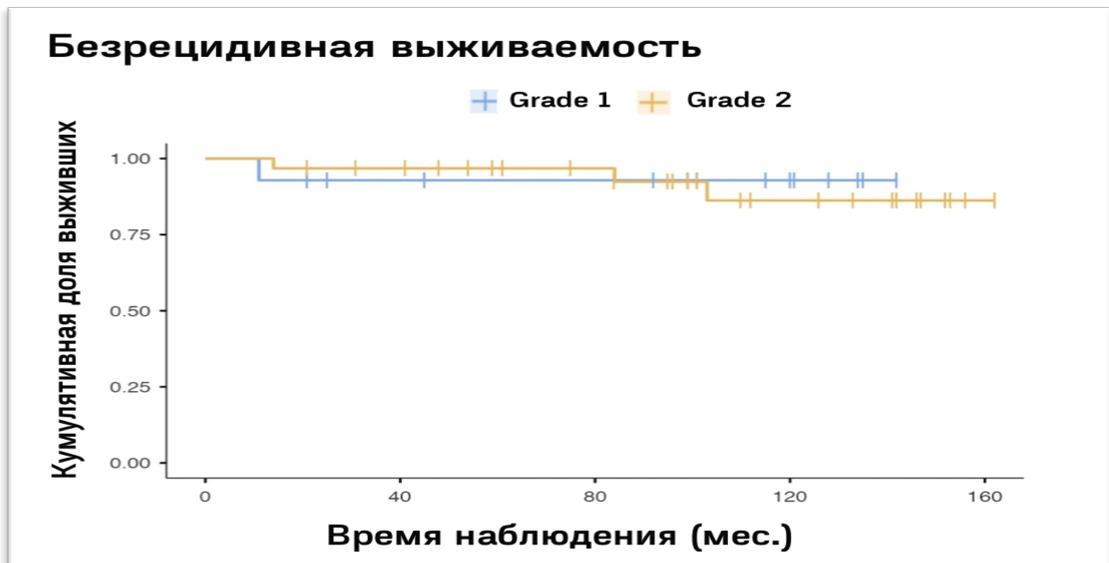


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли

Результаты по общей и безрецидивной выживаемости для новообразований G1 и G2 в равной степени обнадеживающие. При достаточно значительном для мировой практики количестве выполненных операций мы ни разу не столкнулись с поражением лимфатических узлов, ангио- или перинеуральной инвазией. Данный факт, подтвержденный анализом литературы, позволяет говорить о допустимости органосберегающих объемов операции и неоправданном травматизме лимфаденэктомии для описанной группы опухолей.

Разница в выживаемости для опухолей разных размеров оказалась статистически не достоверной.

Рецидив гипогликемии возник у четырех пациентов, трем из которых был диагностирован синдром МЭН-1. Количество наблюдений крайне мало для того, чтобы рассуждать о высоком риске рецидива заболевания после выполнения энуклеации в сравнении с резекционными методиками, более вероятно в этом роль синдрома МЭН-1.

Сахарный диабет, требующий инсулинотерапии, развился у 4-х пациентов, трем из которых была выполнена дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, одному – панкреатэктомия. Очевидно, что развитие диабета обусловлено значительным объемом удаленной поджелудочной железы. У всех больных заболевание в настоящий момент компенсировано. Наблюдений с нарушением экзокринной функции поджелудочной железы отмечено не было.

Еще у 4-х пациентов после нашего оперативного вмешательства возникла послеоперационная вентральная грыжа. Все больные страдали ожирением 2-3 ст., у двоих в анамнезе уже были оперативные вмешательства на поджелудочной железе. Пациентам в плановом порядке выполнена пластика передней брюшной стенки.

Других осложнений в отдаленном послеоперационном периоде зафиксировано не было.

Для сравнения качества жизни до и после оперативного вмешательства использовался опросник SF-36. Результаты опроса 48 пациентов представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Результаты оценки качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36

Показатель	До операции	После операции
Физическое функционирование	43,5	83,2
Ролевое функционирование	27,4	86,7
Интенсивность боли	73,6	92,5
Общее состояние здоровья	58,2	74,1
Жизненная активность	47,3	68,2
Социальное функционирование	64,4	89,5
Эмоциональное состояние	32,6	94,3
Психологическое здоровье	46,8	68,7

Вероятно, рост показателей качества жизни после операции связан, в первую очередь, с исчезновением тяжелых симптомов гипогликемии, которые значительно влияли на субъективное восприятие собственного здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ на основании данных нашего и мирового опыта выявил множество факторов, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы. С целью определения путей улучшения периоперационных результатов мы выделили прогностически значимые показатели, воздействие на которые снижает риск осложнений.

Своевременная диагностика позволяет оказать помощь пациентам до возникновения ожирения, достоверно повышающего риск послеоперационных осложнений. Для этого важно информировать врачей разных специальностей об особенностях клинических проявлений нейроэндокринных опухолей и диагностических алгоритмах. Особенно это актуально для врачей-неврологов, так как эпилепсия – наиболее популярный ошибочно выставляемый диагноз

пациентам с органическим гиперинсулинизмом.

Важным является дифференциальный диагноз между спорадическими опухолями и новообразованиями в рамках наследственных синдромов. Пациенты с наследственными синдромами могут нуждаться в дополнительной диагностике (АСЗК), медикаментозной коррекции или оперативном вмешательстве в связи с поражением других “органов-мишеней”, что нужно учитывать при составлении плана диагностики и лечения.

Неоспоримую корреляционную связь с риском развития осложнений имеет выбор оптимального объема оперативного вмешательства. Потенциал злокачественности инсулином Grade 1 и 2 невелик, и при отсутствии данных за распространение опухоли или вторичное поражение оправдан органосберегающий подход. Особенно вопрос органосбережения актуален для пациентов с синдромом МЭН-1, так как сохраняется высокая вероятность повторного возникновения неоплазий и, как следствие, оперативного вмешательства. Для опухолей головки энуклеация представляет собой альтернативу более травматичной и сопряженной с большим риском послеоперационных осложнений панкреатодуоденальной резекции. Выбор в пользу энуклеации оправдан в ситуациях, когда опухоль расположена на поверхности поджелудочной железы дальше, чем в 3 мм от панкреатического проток - в противном случае преимущество энуклеации перед ПДР сомнительно. Критерии относительно безопасного выполнения энуклеации при расположении опухоли в дистальных отделах аналогичные. Резекционные методики могут иметь преимущество перед органосберегающими техниками при множественных неоплазиях в дистальных отделах. Выполнение лимфаденэктомии при отсутствии данных инструментальной диагностики за вторичное поражение лимфатических узлов для неметастатических инсулином представляется нецелесообразным.

Наличие в анамнезе хирургических вмешательств на поджелудочной железе может усложнять последующие операции вследствие развития спаечного процесса и изменения привычной топографической анатомии. Минимизировать влияние данного фактора можно, сократив количество эксплоративных лапаротомий без предшествующего адекватного дооперационного обследования и без интраоперационного применения УЗИ. В случае возникновения трудностей с интраоперационной топической диагностикой выполнение «слепых» дистальных резекций категорически не рекомендуется.

Выполнение симультантных операций представляется оптимальным, однако требует тщательной предоперационной подготовки пациента с целью минимизации специфических для расширенного объема осложнений.

На основании полученных результатов исследования с целью минимизации осложнений в послеоперационном периоде разработан возможный лечебно-диагностический алгоритм (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Лечебно-диагностический алгоритм

ВЫВОДЫ

1. Точность топической диагностики на дооперационном этапе способствовала снижению риска развития ранних послеоперационных осложнений в 1,5 раза. Применение интраоперационного ультразвукового исследования позволяло при необходимости корректировать тактику лечения в сторону наиболее оптимальной

2. Поздняя постановка диагноза коррелировала с развитием ожирения и, как следствие, отрицательным образом сказывалась на непосредственных результатах лечения. При выполнении энуклеаций негативным образом влияли на результаты такие прогностические факторы, как глубокое залегание опухоли в паренхиме поджелудочной железы, близкое расположение неоплазии к протоку (менее 3 мм) и наличие множественных новообразований.

3. Инсулин-продуцирующие нейроэндокринные опухоли Grade 1 и 2 демонстрируют одинаково обнадеживающие результаты в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Достоверной корреляции между клинической картиной и морфологическими характеристиками опухолей не обнаружено.

4. Выбор оптимального объема хирургического вмешательства должен определяться индивидуально, исходя из локализации и размера опухоли, расположения ее относительно протоковых структур и глубины залегания. При инсулин-продуцирующих

нейроэндокринных опухолях Grade 1 или 2, в случае отсутствия данных за распространенность процесса или вторичное поражение, правомочно выполнение органосберегающих операций. Лимфаденэктомия в таких ситуациях нецелесообразна. Панкреатэктомия, как операция, сопряженная с развитием послеоперационного диабета и других осложнений, должна выполняться по строгим показаниям в случае неимения лучших альтернатив.

5. Разработан алгоритм оптимальных лечебно-диагностических мероприятий для пациентов с гормонально-активными инсулинпродуцирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения непосредственных результатов хирургического лечения требуется полноценное предоперационное обследование пациентов. Учитывая отсутствие на настоящий момент методов топической диагностики со стопроцентной чувствительностью, оптимальным является их комбинированное применение.

2. Применение интраоперационного ультразвукового исследования как наиболее информативного метода диагностики обязательно в 100% случаев и может изменить интраоперационную тактику лечения.

3. Выбор оптимального объема операции должен основываться на локализации и размере опухоли, расположении ее относительно протоковых структур и глубины залегания. Выполнение органосберегающих операций правомочно при инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолях Grade 1 или 2 в случае отсутствия данных за распространенность процесса или вторичное поражение. Лимфаденэктомия в этих случаях нецелесообразна.

4. Панкреатэктомия, как операция, сопряженная с развитием послеоперационного диабета и других осложнений, должна выполняться по строгим показаниям за неимением лучших альтернатив.

5. Разница в диагностических и лечебных подходах к спорадическим опухолям и неоплазиям в рамках синдрома МЭН-1 диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики между ними.

6. Ведение пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы должно осуществляться мультидисциплинарной командой опытных специалистов в условиях многопрофильного центра.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Миронова А.В.** Повторные оперативные вмешательства при инсулиномах / И.А. Васильев, А.В. Егоров, С.А. Кондрашин, Е.В. Фоминых, А.В. Миронова // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2020. – Т. 23, №2, С.48-52.
2. **Миронова А.В.** Трудности выбора метода лечения при множественных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы / И.А. Васильев, Л.Е. Гуревич, А.В. Егоров, С.А. Кондрашин, Е.В. Фоминых, А.В. Миронова // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2020. – Т. 23, №2, С.69-74.
3. **Миронова А.В.** Качество жизни пациентов после хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы / Д.В. Лежинский, А.В. Егоров, И.А. Васильев, И.В. Ивашов, А.В. Миронова // **Вестник Российской военно-медицинской академии**. – 2019. – Т. 65, №1, С.78-80.
4. **Миронова А.В.** Диагностически-лечебный алгоритм и прогноз хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы / Д.В. Лежинский, А.В. Егоров, И.А. Васильев, С.А. Кондрашин, Е.В. Фоминых, Г.Х. Мусаев, В.А. Парнова, И.В. Ивашов, А.В. Миронова, Н.М. Абдулхакимов // **Врач**. – 2018. – Т. 29, №5, С.7-12.
5. **Mironova A.V.** New Regions With Molecular Alterations in a Rare Case of Insulinomatosis: Case Report With Literature Review / K. Anoshkin , I. Vasilyev, K. Karandasheva, M. Shugay, V. Kudryavtseva, A. Egorov, L. Gurevich, A. Mironova, A. Serikov, S. Kutsev, V. Strelnikov // **Frontiers in Endocrinology** (Lausanne). – 2021, P.1-8. [Scopus, Web of Science]
6. **Mironova A.V.** The role of microwave ablation in management of functioning pancreatic neuroendocrine tumors / A.V. Egorov, I.A. Vasilyev, G.H. Musayev, A.V. Mironova // **Gland Surgery**. – 2019, P.1-8. [Scopus, Web of Science]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ - адренкортикотропный гормон

АСЗК - артериально-стимулированный забор крови

ИМТ - индекс массы тела

ИОУЗИ - интраоперационное ультразвуковое исследование

ИФР-1 – инсулино-подобный фактор роста-1

КТ – компьютерная томография

МЭН-1 - множественная эндокринная неоплазия первого типа

НЭО - нейроэндокринные опухоли

ПДР - панкреатодуоденальная резекция

ПЖ - поджелудочная железа

СТГ- соматотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭндоУЗИ - эндоскопическое ультразвуковое исследование

Grade– гистологическая степень злокачественности

Ki 67 - индекс пролиферативной активности

TNM – Tumor Nodes Metastasis

UICC – Union for International Cancer control (Международный противораковый союз)