

Chirurgie karcinomu hlavy pankreatu, hodnocení přežívání

Martin Loveček¹, Dušan Klos¹, Pavel Skalický¹, Jiří Kysučan¹, Čestmír Neoral¹, Bohuslav Melichar², Roman Havlík¹

¹I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

²Onkologická klinika FN a LF UP Olomouc

Autoři prezentují sestavu 76 nemocných radikálně operovaných pro karcinom hlavy pankreatu a analyzují pooperační komplikace a přežívání.

Materiál a metodika: V období 1/2006–9/2010 podstoupilo 76 nemocných potenciálně kurativní hemipankreatoduodenektomii pro adenokarcinom hlavy pankreatu. Pacienti jsou prospektivně sledováni, diskutovány jsou komplikace a přežití.

Výsledek: 30denní pooperační mortalita je 2,6%. Na základě TNM klasifikace 11 % mělo stadium I, 78 % stadium II a 3 % stadium III. Nejzávažnější komplikací byla insuficience pankreatojejunální anastomózy (6,5 %) a opožděná evakuace žaludku (11,8 %). Ve stadiu I přežívá 1., 2., 3. a 4. rok 82 %, 52 %, 35 % a 35 % operovaných.

Závěr: Resekce hlavy pankreatu je bezpečná operace s nízkou mortalitou, ale neuspokojivým dlouhodobým přežíváním. Toto je zřejmě způsobeno agresivní biologickou aktivitou nádoru a pozdní diagnostikou.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, radikální resekce, komplikace, přežívání.

Surgery for cancer of head of pancreas and survival analysis

The authors refer seventy six patients radically operated for pancreatic head carcinoma and analyzed postoperative complications and survival.

Material and Methods: During 1/2006–9/2010 76 patients underwent potentially curative hemipancreato-duodenectomy for adenocarcinoma of the head of pancreas. The patients are prospectively followed, complications and survival are discussed.

Results: The 30-days postoperative mortality was 2,6 %. According to TNM classification 11 % of patients had stage I, 78 % stage II and 3 % stage III.

Most severe complications were leak from pancreato-jejunal anastomosis (6,5 %) and delayed gastric emptying (11,8 %). The survival analyses showed 1,2,3 and 4 years survival as follows: 82 %, 52 %, 35 %, 35 % respectively.

Conclusion: Resection of the pancreatic head is a safe procedure with low mortality but disappointing long-term survival. This may be due to biological activity of the tumor and late diagnosis.

Key words: pancreatic carcinoma, radical resection, complications, survival.

Onkologie 2010; 4(6): 338–341

Seznam zkratk

ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení

CT – výpočetní tomografie

FNAB – tenkojehlová aspirační biopsie

JPN – klasifikace karcinomu hlavy pankreatu podle japonské pankreatologické společnosti

VMS – vena mesenterica superior

VP – vena portae

PETCT – kombinace pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie

Úvod

Karcinom pankreatu je třetím nejčastějším zhoubným onemocněním zažívacího traktu a pátou nejčastější příčinou nádorového úmrtí v České republice i ve světě (1). Každý rok přibližně 1 800 lidí v České republice onemocní karcinomem exokrinní části pankreatu. Lze očekávat, že téměř všichni zemřou na toto onemocnění (2). Většina těchto tumorů (85 %) jsou adenokarcinomy vy-

cházející z vývodového epitelu. V lokalizaci převládá hlava pankreatu a processus uncinatus.

Jedinou v současnosti potenciálně kurabilní modalitou, která i signifikantně může prodloužit život nemocného, je radikální chirurgický resekcční výkon (3). Tento je možný pouze u 15–20 % pacientů z důvodů pozdních projevů onemocnění. Prognóza nemocných s karcinomem pankreatu je špatná i u nemocných s potenciálně resekovatelným onemocněním (4). Cílem práce je prezentovat výsledky jednoho centra z pohledu perioperačních komplikací a přežívání radikálně resekováných nemocných.

Soubor nemocných

Na I. chirurgické klinice FN Olomouc bylo od 1/2006 do 9/2010 operováno pro onemocnění pankreatu více než 300 nemocných. Z nich bylo provedeno 146 resekcí hlavy pankreatu. Pro vývodový karcinom hlavy pankreatu ten-

to výkon podstoupilo 76 nemocných. Jednalo se o 51 mužů a 25 žen, průměrný věk byl 62,9 roku, medián 63 let, rozmezí 44–81 let.

Resekční výkon vychází z Whippleovy operace a v posledních pěti letech je preferována pylorus zachovávající modifikace podle Traverso-Longmire s lymfadenektomií a rekonstrukcí pasáže na jednu kličku tenkého střeva v pořadí anastomóz pankreatikojejunální, hepatoikojejunální a duodenoikojejunální. Vyšetřujeme resekcční linii na pankreatu a v retroperitoneu. Podle charakteru pankreatické tkáně a žlučových cest je hepatoikojejunální anastomóza selektivně drénována transanastomotickým Voelckeroým drénem (obrázek 1). Operační pole je drénováno silikonovými měkkými drény, standardně je podávána antibiotická profylaxe a peroperačně je zaváděna nasogastrická sonda k dekompresi žaludku. Pylorus zachovávající výkon byl proveden u 57 operovaných (75 %) a modifikovaný výkon

odvozený od Whippleovy operace – s resekci žaludku, ale rekonstrukcí na 2 kličky tenkého střeva – pankreatikojejunální a hepatikojejunální anastomózy na samostatnou kličku a samostatně gastroenteroanastomóza u 19 operovaných (25%). V sestavě od roku 2006 je pahýl pankreatu implantován výhradně do jejunální kličky. Suspektní invazi či jen útlak a zavzetí žilních struktur mezenterikoportální oblasti v současnosti nepovažujeme za absolutní kontraindikaci výkonu a v těchto případech indikujeme resekci a náhradu v. portae či v. mesenterica superior k docílení radikální resekce. Resekce a náhrada byla provedena dosud u 3 nemocných (3,9%). Obrázek 2 zobrazuje pohled na blok tumoru hlavy pankreatu s infiltrací v. portae.

Na základě TNM klasifikace bylo ve stadiu I operováno 8 (11%) nemocných, ve stadiu II 60 (78%) nemocných, ve stadiu III 2 (3%) nemocných a ve stadiu IV 6 (8%) nemocných.

Některá pankreatochirurgická pracoviště kromě UICC klasifikace využívají i Japonskou klasifikaci JPN, která lépe vystihuje prognózu nemocného. Podle této klasifikace byli nemocní stejné sestavy operováni ve stadiu TNM-JPN I 6 (8%), ve stadiu II 10 (13%), ve stadiu III 42 (55%), ve stadiu IV 19 (24%) – IV a 12 (15%) a IV b 7 (9%).

Radikalita operací v souboru byla: R0 v 59 případech, R1 v 5 případech, nejištěno bylo 12.

Histopatologický grading u této skupiny resekovaných nemocných (stupeň diferenciace nádoru) byl: G1 (dobře diferencovaný) ve 20%, G2 (středně diferencovaný) ve 34% a G3 (nízce diferencovaný) ve 46%.

Perineurální invaze, lymfatických či jiných cév nebyla prokázána u 21 nemocných (27,6%).

Výsledky

Přežívání nemocných je v první řadě podmíněno úspěšným zhojením operačního výkonu. Časné úmrtí v pooperačním období do 30 dnů v souvislosti s výkonem a komplikacemi nastalo u 2 nemocných (2,6%). Sedmdesátiletý nemocný zemřel 6. den po primárním výkonu na komplikace v souvislosti s multiorgánovým selháním. Příčinou byla insuficientní pankreatikojejunální anastomóza s rozsáhlým leakem, ischemií anastomozovaného parenchymu pankreatu a peritonitidou. Urgentní dokončení pankreatektomie již nedokázalo zvrátit nepříznivý vývoj. Sedmdesátiletá nemocná zemřela 9. pooperační den se zhojenými anastomózami, ale na následky aspirace přes zavedenou nasogastrickou sondu.

Specifické komplikace resekčního výkonu pankreatu jsou komplikace hojení pankreatikojejunální anastomózy a porucha evakuace žaludku.

Poruchu evakuace žaludku jsme zaznamenali celkem u 9 nemocných (11,8%). Podle typu výkonu byla častěji po modifikované Whippleově operaci s resekci žaludku a anastomózou pankreatu do Roux-Y kličky (26,3%) oproti pylorus zachovávající resekci podle Traverso-Longmire (7,1%).

Komplikace jsou klasifikovány podle DeOliveirové klasifikace do pěti stupňů podle nutné léčby: stupeň I konzervativně bez medikace, stupeň II s medikací, ATB, parenterální výživa, stupeň III s nutností intervence bez (IIIa)/s (IIIb) celkovou anestezí, stupeň IV – život ohrožující komplikace, selhávání orgánů, s nutností dialýzy či pobytu na ARO, stupeň V – úmrtí nemocného. Poruchy evakuace byly zvládnuty parenterálním režimem a nasogastrickou či nasojejunální sondou.

Komplikace v souvislosti s hojením pankreatikojejunální anastomózy shrnuje tabulka 3.

Nutnost řešení: 4x chirurgická revize a dokončení pankreatektomie pro peritonitidu a hrozící septický stav, 1x konzervativní hojení (parenterální režim, podávání analoga somatostatinu, cílená drenáž k anastomóze při operaci).

Přežívání

Nejdůležitější prognostický faktor u kompletně resekovaných pacientů (R0) je stav postižení lymfatických uzlin. Další predikční faktory příznivějších výsledků jsou: velikost tumoru méně než 3 cm, negativní resekční okraje včetně retroperitonea, umístění v hlavě pankreatu, vyšší diferenciace tumoru a pooperační krevní ztráta menší než 750 ml (4).

Ze 76 nemocných bylo podle klasifikace TNM 11% nemocných ve stadiu I a 78% nemocných ve stadiu II a pouze 3% nemocných ve stadiu III. Podle TNM-JPN klasifikace, která lépe vystihuje i prognózu nemocných, bylo ve stadiu I 8%, ve stadiu II 13% a naopak ve stadiu III 55%. Radikální resekce s využitím konvenčního hodnocení pomocí histopatologického vyšetření (v poslední době histologické vyšetření retroperitonea, uzlin N1,2, resekčních linií) byla docílena u 59 nemocných 77%. Podle kritérií TNM-UICC a TNM-JPN se významně rozchází staging mezi II a III stadiem.

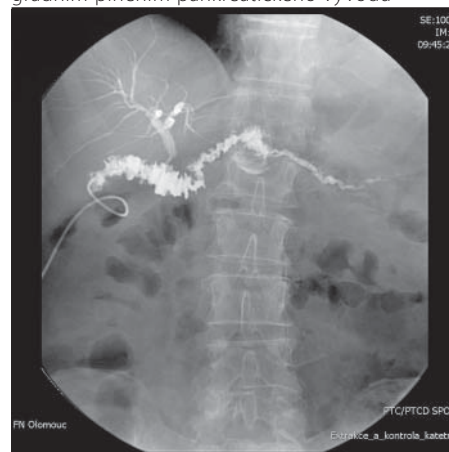
Další hodnocení přežívání zatím není možné pro krátké trvání souboru a převahu operovaných spíše v druhé části období viz graf 1. Soubor je však veden nadále prospektivně a data jsou průběžně aktualizována.

Postižení uzlin v souboru bylo popsáno: N0 = 34 (44,7%), N ≥ 1 = 42 (55,3%).

Diskuze

V posledních letech sledujeme nárůst incidence u karcinomu pankreatu a zároveň

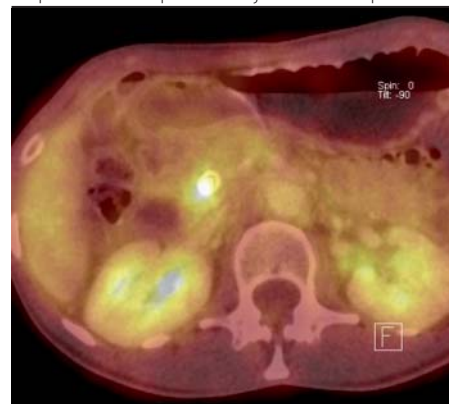
Obrázek 1. Biligrafie transanastomotickým drénem 7. den po radikální resekci hlavy pankreatu s retrográdním plněním pankreatického vývodu



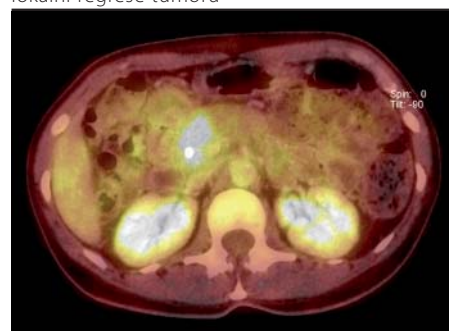
Obrázek 2. Peroperační nález resekátu hlavy pankreatu s infiltrací stěny v. portae v celé tloušťce její stěny – označeno stehem



Obrázek 3. Nemocná s tumorem hlavy pankreatu, T4 podle PETCT před neadjuvantní terapií



Obrázek 4. Nemocná po neadjuvantní radiochemoterapii před radikální chirurgickou resekci – PETCT lokální regrese tumoru

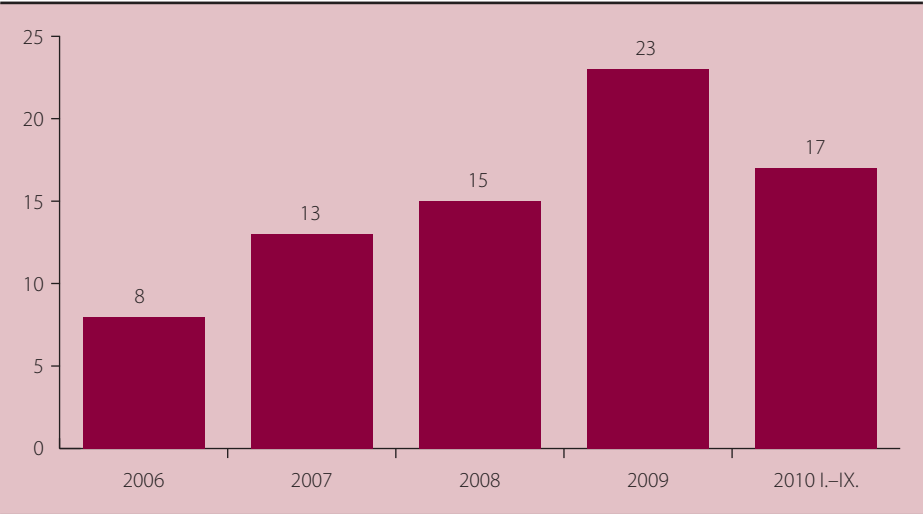


i nárůst počtu operovaných. V roce 2009 byl počet radikálně operovaných na našem pracovišti trojnásobný oproti roku 2006 a trend nárůstu pokračuje. Lze to vysvětlit zlepšením diagnostiky s využitím endoultrasonografie v posledních letech. Téměř pětina nemocných byla indikována k operaci na základě endoultrasonografie a FNAB, ale s negativním nebo nejasným CT nálezem. Přesto je prognóza nemocných s karcinomem hlavy pankreatu nadále špatná, a to i u nemocných po radikální chirurgické resekci. Sommerville udává pětiletý disease free survival u 4,4 % (6). Velké série referují o pětiletém přežití mezi 10–25 % a mediánu

přežívání mezi 10–20 měsíci (4). Francouzská multicentrická série dlouhodobého přežívání po pankreatoduodenektomii uvádí za 17 let (1983–2000) 30 R0 resekovaných přežívajících více než 5 let (5,2–21 roků), medián 7,3 roku (7). Největší domácí sestavu prezentuje Ryska v letech 1998–2006, kdy bylo provedeno 63 R0 resekcí. Přežití 12, 24 a 36 měsíců v jeho sestavě je 66,9 %, 35,6 % a 22,2 % (3). V našem souboru dosud pětileté přežití zatím hodnotit nemůžeme pro krátkou dobu sledování, sestava však nadále narůstá a je vedena prospektivně, graf 1. Medián přežívání je nyní 13,5 měsíce. Roční přežívání je podobné a dvouleté se přibližuje českému

standardu. Základním předpokladem pro delší přežití nemocných s karcinomem pankreatu je správná indikace, tedy co nejpřesnější předoperační staging a výběr nemocných k radikální chirurgické terapii. Pro karcinom pankreatu je typické předoperační podhodnocení stadia, především v důsledku absence diagnostických modalit, které by neindikovaly nepoznané generalizované nemocné k radikálním výkonům (malé drobné miliární metastázy v játrech, peritoneu nezjistitelné CT či PETCT). Z tohoto důvodu je akceptována laparoskopie na úvod plánovaného resekčního výkonu k vyloučení nepoznané generalizace na peritoneu či jāt-

Graf 1. Počty radikálně operovaných v jednotlivých letech pro vývodový karcinom hlavy pankreatu: I. chirurgická klinika FN Olomouc



Tabulka 1. Soubor operovaných nemocných klasifikovaný podle TNM – UICC a TNM – JPN

Soubor nemocných – TNM UICC			Soubor nemocných – TNM JPN		
Stadium	Počet	%	Stadium	Počet	%
I	8	11 %	I	6	8 %
II	60	78 %	II	10	13 %
III	2	3 %	III	41	55 %
IV	6	8 %	IV	19	24 %
	76	100 %		76	100 %

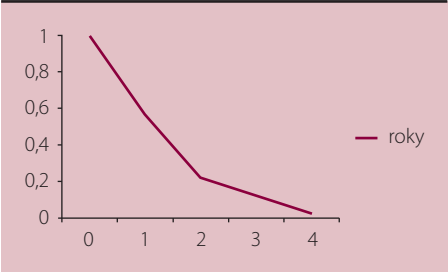
Tabulka 2. Porucha evakuace – delayed gastric emptying (DGE) u pravostranné pankreatoduodenektomie pro vývodový karcinom 2006–2010 u jednotlivých výkonů. Stupeň I – léčený zcela konzervativně, stupeň II – parenterální režim, nasogastrická sonda, bez intervence, stupeň III – nutná intervence bez/s CA, stupeň IV – nutný pobyt na ARO, stupeň V – úmrtí pacienta

typ rekonstrukce	Počet	I	II	III	IV	V	celkem
Whipple modif	19	0	5 (6,6%)	0	0	0	26,30 %
Traverso	57	0	3 (3,9%)	0	0	1	7,10 %

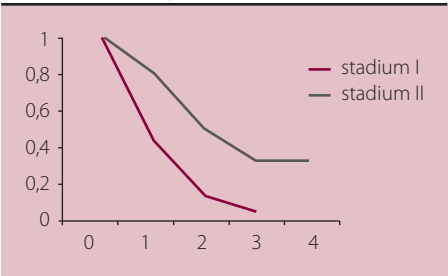
Tabulka 3. Píštěl či dehiscence pankreatikojejunální anastomózy u pravostranné pankreatoduodenektomie pro vývodový karcinom 2006–2010, n = 76

Charakter komplikace	Počet	I	II	IIIa	IIIb	IV	V
Píštěl	1 (1,3 %)	0	0	1	0	0	0
Dehiscence	4 (5,2 %)	0	0	0	3	0	1
Celkem	5 (6,5 %)	0	0	1	3	0	1

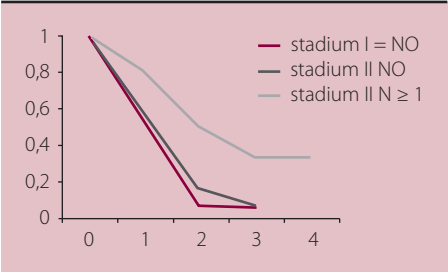
Graf 2. Celkové přežívání nemocných operovaných pro vývodový karcinom hlavy pankreatu – n 76



Graf 3. Přežívání podle stadií TNM – UICC



Graf 4. Přežívání podle stavu postižení uzlin



Tabulka 4. Přežívání operovaných po radikální resekci hlavy pankreatu v měsících

Přežití v měsících po radikální resekci hlavy pankreatu	
měsíce	Přežití
3	95,60 %
6	90,30 %
9	76,30 %
12	62,70 %
15	52,30 %
18	45 %

rech (8, 9). Naopak předoperační diagnostické nadhodnocení stadia, velikosti tumoru či jeho vztah k VMS/VP může některým nemocným vzít naději na úspěšnou radikální resekci s resekcí žilních struktur, které mohou být jen komprimovány či defigurovány, ale neinfiltrovány. Z tohoto pohledu se v poslední době rekvifikuje pohled na vztah k VMS/VP a není považován za známku invazivity tumoru, ale jeho lokalizace (4, 5, 10). I na našem pracovišti v současnosti kompresi v. portae nepovažujeme za kontraindikaci radikálního výkonu a resekci mezenterikoportální oblasti provádíme (obrázek 2). Mnohdy však lze až po protěti slinivky posoudit skutečný stav invaze do portálního řečiště, pak je však nutné výkon dokončit již jako paliativní.

Zatím výhradně individuálně je u nás využívána předoperační onkologická terapie v neoadjuvantním režimu. U 44leté nemocné byl předoperační staging T4, který nezaručoval R0 resekci (obrázek 3). PETCT neprokázala generalizaci, předoperační radiochemoterapie docílila PETCT downstaging (obrázek 4) a následnou úspěšnou R0 resekci za cenu totální pankreatektomie. Pooperační chemoterapie gemcitabinem nadále probíhá.

Za nejdůležitější prognostický faktor u kompletně resekovaných pacientů (R0) je považován stav postižení lymfatických uzlin. Literární pětileté přežití po pankreatoduodenektomii je 25–30 % u nemocných bez postižení uzlin a pouze 10 % u nemocných s postižením uzlin (4). V našem souboru 45 % operovaných nemělo postižení uzlin. Ve stadiu I (T1, 2, N0, M0 – UICC) je 1, 2, 3, 4leté přežívání hodnotitelné části souboru 82 %, 52 %, 35 %, 35 %.

Další prognostické faktory jsou velikost tumoru menší než 3 cm, negativní resekcí okraje, lo-

kalizace v hlavě pankreatu (oproti tělu a ocasu), diferenciace tumoru a pooperační ztráta menší než 750 ml. Bez známek invaze peri/intraneurální, lymfangio či angioinvaze bylo 27 % operovaných. Aktuální data a výsledky ukazují, že k mírnému zlepšení výsledků dochází v čase, pravděpodobně v souvislosti s narůstajícím počtem operovaných nemocných, se snížením operační mortality a s širším využíváním adjuvantní chemoradioterapie. Nezbytným předpokladem zlepšení přežívání je úspěšná a přesná chirurgická technika s minimalizací peri a pooperačních komplikací. V pooperační léčbě u nemocných s postižením uzlin u nás nadále převažuje v první linii chemoterapie na bázi gemcitabinu.

Závěr

Resekce hlavy pankreatu je přes svou obtížnost bezpečná operace s nízkou mortalitou, ale neuspokojivým dlouhodobým přežíváním. To je dáno biologickou aktivitou nádoru a zřejmě pozdní symptomatologií a diagnostikou. Mortalita těchto výkonů klesá významně pod 5 %, morbidita pod 40 % a četnost pooperačních anastomotických insuficiencí pod 10 %. V posledních letech sledujeme v souvislosti s výkonem nulovou pooperační a 60denní mortalitu. Chirurgická problematika tedy umožňuje zlepšení prognózy a zahájení adjuvantních onkologických režimů. Celková prognóza však nadále není optimistická. V prvním roce zemře téměř 38 % nemocných na časnou recidivu či progresi onemocnění. Medián přežití je srovnatelný se světovými výsledky – 13,5 měsíce. Výsledky odrážejí nepřesný předoperační staging i při využití nejmodernějších zobrazovacích metod a předoperační ultradiagnostika na molekulární úrovni zatím není v praxi standardně aplikována. Zařazování

kombinace chemoradioterapie jak v předoperačním, tak pooperačním léčebném algoritmu může být příslibem pro zlepšení přežívání.

Práce byla podpořena projekty MZ ČR NS9998-4/2008, NS9937-4/2008.

Literatura

1. Kysučan J, Loveček M, Klos D, et al. Přínos PET/CT v předoperačním stagingu karcinomu pankreatu. Rozh Chir. 2010; 89: 433–440.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009; 59: 225.
3. Ryska M, Strnad R, Bělina F, et al. Radikální resekce u nemocných s karcinomem hlavy pankreatu. Retrospektivní analýza přežívání u souboru 307 nemocných. Rozhl Chir. 2007; 86: 432–439.
4. Fernandes-del Castillo C, Jimenez RE, Steer ML. Surgery in treatment of exocrine pancreatic cancer and prognosis. Up To Date v. 18. 2. 2010.
5. Fernandes – del Castillo C, Tanabe KK, Howell DA. Clinical manifestations, diagnosis and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. UpToDate v. 18.1, January 2010.
6. Sommerville CA, Limongelli P, Pai M, et al. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors. J Surg Oncol. 2009; 100: 651–656.
7. Adham M, Jaeck D, LeBorgne J, et al. Long-term survival (5–20 years) after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a series of 30 patients collected from 3 institutions. Pancreas. 2008; 37: 349–351.
8. Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. Cancer J. 2009; 15: 190–195.
9. Loveček M, Havlík R, Neoral Č. Hranice laparoskopie v onkochirurgii pankreatu. Bulletin HPB. 2008; 16: 49–50.
10. Gürlich R, Oliverius M, Lipár K, et al. Výsledky jednoročního přežití u nemocných po resekcii hlavy slinivky břišní s resekcí žil portomezenterické oblasti (PMO). Rozhl. Chir. 2009; 88(8): 417–421.

MUDr. Martin Loveček, Ph.D.

I. chirurgická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc
mllovecek@seznam.cz
