

Synchronní invazivní duktální adenokarcinomy pankreatu a jejich klinický význam

Roman Havlík, Martin Loveček, Dušan Klos, Mohamed Gothim, Čestmír Neoral

I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

Autoři referují dva případy náhodně zjištěného duplicitního tumoru pankreatu v ponechané části slinivky po parciální resekci pro adenokarcinom hlavy slinivky. Důvodem odstranění ponechaného zbytku slinivky byla vždy pooperační komplikace. Je diskutována možná četnost těchto duplicitních nádorů slinivky vzhledem k známému pohledu na vznik duktálního adenokarcinomu pankreatu z prekanceróz, tedy pankreatických duktálních intraepiteliálních neoplazií. Současně je hodnocen možný význam těchto němých duplicit v klinické praxi.

Klíčová slova: adenokarcinom slinivky, intraepiteliální pankreatická neoplazie.

Synchronous invasive ductal pancreatic adenocarcinomas and its clinical importance

The authors refer two cases of incidentally founded synchronous pancreatic tumors in the remaining pancreas following partial pancreatic resection for adenocarcinoma of the head of the pancreas. The reasons for removing the retained pancreas were postoperative complications. The frequency of these synchronous tumors is discussed with regards to the newly described development of pancreatic adenocarcinoma from pancreatic ductal intraepithelial neoplasia. The possible clinical importance of these silent synchronous tumors in clinical praxis is discussed.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, intraepithelial pancreatic neoplasia.

Onkologie 2010; 4(6): 342–343

Úvod

Adenokarcinom pankreatu je onemocnění s velmi vážnou prognózou. Jedinou nadějí na vyléčení je chirurgická resekce. Ostatní léčebné modalities, jako radioterapie, chemoterapie či biologická léčba, mají stále pouze paliativní charakter. Ovšem i po chirurgické resekci je medián přežití malý, podle publikovaných sestav jen 10–20 měsíců. Většina nemocných má časnou lokální recidivu či generalizaci tohoto nádorového onemocnění. Příčinou může být přítomnost nezjištěných metastáz během operace, lokální recidiva v ponechané části slinivky, v lymfatických uzlinách či v operační oblasti obecně, dále pak mikrometastázy či volně cirkulující nádorové buňky, které jsou u tohoto onemocnění u většiny pacientů přítomny (1). Navíc je prokázáno, že duktální adenokarcinom slinivky vzniká postupně z původně benigních pankreatických intraepiteliálních neoplazií. Autoři referují dva náhodně zjištěné synchronní nádory pankreatu a diskutují jejich možný význam v klinické praxi.

Materiál a metody

V letech 1/2004–9/2010 bylo na I. chirurgické klinice FN Olomouc provedeno 98 pravostranných hemipankreatodudenektomií pro duktální adenokarcinom hlavy pankreatu.

Předoperačně i peroperačně byli všichni tyto nemocní stážováni jako resekabilní tumor pankreatu pT1–pT3, výjimečně i pT4. Vždy se jednalo

o solidní nádorové ložisko v hlavě pankreatu. U čtyř pacientů byla v časném pooperačním období (3.–8. pooperační den) dokončena resekce ponechaného těla a kaudy pankreatu. Důvodem pro dokončení resekce byl významný leak z pankreatojejunostomy, kde stav neumožňoval bezpečnou drenáž a relativně konzervativní postup, a to pro nálezy ischemie v oblasti resekční linie ponechaného pankreatu a přítomnost lokální peritonitidy. Ve 2 případech (50%) byl v odstraněném zbytku původně ponechané slinivky prokázán duplicitní adenokarcinom. Nešlo o prorůstání přes resekční linii, ale o duplicitní tumor, který nebyl zjištěn předoperačně ani během první operace. Oba pacienti, u kterých byla tato duplicita náhodně prokázána, měli předoperačně provedeno CT a endoUS vyšetření. Nádory hlavy pankreatu byly předoperačně i peroperačně stážovány jako T3, N1, M0 a T2, N0, M0. Duplicitní nádor nebyl u žádného prokázán předoperačně ani během primárního výkonu. Patologem byl duplicitní nádor v obou případech popsán jako T1, N0.

Diskuze

Rešerší dostupné literatury bylo zjištěno, že tyto náhodně zjištěné synchronní duplicitní tumory nejsou vzácné.

V současnosti je dostatečně dobře dokumentováno, že duktální adenokarcinom pankreatu vzniká z původně neinvazivních intraepiteliálních lézí (2). Tyto pankreatické intrae-

piteliální neoplazie (PanIN) se podle invazivity dělí na PanIN 1–PanIN 3 léze. PanIN 1A a PanIN 1B léze jsou benigní povrchové s cylindrickými buňkami a abundančním supranukleárním mucinem. U PanIN 1B dochází postupně k papilární, mikropapilární či bazální stratifikaci architektury epitelu. PanIN 2 jsou často již papilární, vzácněji stále ploché léze se zvětšenými buněčnými jádry a hyperchromatismem. Pokud jsou přítomny mitózy, jsou tyto mitózy stále ještě normální. PanIN 3 léze (ekvivalent je karcinoma in situ – CIS) mají papilární, mikropapilární či kribiformní architekturu. Je zde přítomen vyšší stupeň atypie s abnormálními mitózami. Tento poslední typ pak dále progreduje v invazivní duktální karcinom. Pankreatické intraepiteliální neoplazie se nevyskytují izolovaně, ale podle rozsahu histopatologického přetřetí jsou nalézány často ve větším množství a současně v různých stadiích (PanIN 1A–PanIN 3).

Obdobně jsou prekancerózními stadii také intraepiteliální papilární mucinózní neoplazie a mucinózní cystické neoplazie.

Léčba adenokarcinomu pankreatu je stále velmi problematická a prognóza této choroby je téměř vždy infaustní. Jedinou nadějí na vyléčení je chirurgická resekce, ale i zde je průměrné přežití po resekci poměrně krátké. Pětileté přežití po resekci je podle publikovaných sestav 0–20% (3). Recidiva, případně progresse onemocnění, vzniká buď v ponechaných uzlinách, v ponechané části slinivky, v nervech postižených nádoro-

vou invazí či z předoperačně a peroperačně nedetekovaných metastáz. Další možností recidivy nebo progresu jsou mikrometastázy či volně cirkulující nádorové buňky. Pokud připustíme, že určité procento nemocných má ponechaný další nepoznaný nádor ve zbytku pankreatu, bylo by logické předpokládat, že nemocní, u kterých je provedeno úplné odstranění slinivky, budou mít lepší prognózu a delší přežití. Níže diskutované klinické soubory ovšem tuto hypotézu nepotvrzují.

Launois publikoval již v roce 1993 sestavu 323 pacientů operovaných v letech 1968–1986 pro karcinom v periampulární oblasti (4). U 91 byla provedena resekce, z toho 51 těchto resekci bylo pro duktální karcinom hlavy slinivky. Čtyřicet sedm z těchto 51 pacientů mělo totální pankreatektomii z důvodu větší bezpečnosti operace. Díky tomu operační mortalita klesla z původně 15% na nulu u pacientů operovaných po roce 1981. Velmi zajímavé je ovšem zjištění, že ve 32% případů při totální resekci slinivky byl nález multifokálních tumorů. U 25% byly taktéž přítomné epiteliální dysplazie. Z hlediska dlouhodobého přežití nenabídlá totální resekce výhodu oproti resekci parciální. Ve své celé sestavě Launois popisuje průměrnou dobu přežití 14,4 měsíce. V závěru uvádí jako přednost totální pankreatektomie zlepšení resekability a zlepšení peroperační mortality. Je tedy zřejmé, že i když byly při totální pankreatektomii odstraněny u třetiny pacientů duplicitní tumory ve zbytku slinivky, které by při parciální resekci byly ponechány, nezměnila se průměrná doba přežití oproti sestavám, kdy je část slinivky ponechána.

Možný klinický význam pankreatických intraepiteliálních neoplazií hodnotí ve své práci Andea (5). V resekovaných slinivkách s karcinomem, pankreatitidou a normálním fyziologickým nálezem (resekce pro trauma) hodnotí pokročilost a četnost PanIN lézí. V průměru byly tyto léze stanovovány na 5,3 řezech slinivkou. Resekované slinivky byly rozděleny do tří skupin. Je to skupina s adenokarcinomem, postižené pankreatitidou a normální slinivky. Incidence PanIN lézí byla v těchto skupinách následující. Pokud posuzujeme všechny léze současně, byla 82% u nádorových, 60% u zánětlivých a 16% incidence PanIN u normálních pankreatů. Když bychom posuzovali pouze četnost PanIN 3 lézí, tedy již prekancerózního stadia, pak to byla 40%, 4% a 0% přítomnost při nádoru, zánětu či v normální žláze. Tato progresivně se zvyšující přítomnost pankreatických intraepiteliálních neoplazií od normálních slinivek, přes pankrea-

titidy až po adenokarcinomy výrazně podporuje hypotézu o jejich karcinogenním potenciálu. Navíc je zřejmé, že čím více řezů by bylo provedeno, tím by byl záchyt těchto lézí častější. Pokud dnes již považujeme tyto léze za prekancerózní a PanIN 3 léze jsou v současnosti klasifikovány jako karcinom in situ, je pravděpodobné, že u pacientů s adenokarcinomem slinivky je v ponechaném zbytku slinivky relativně velké množství těchto ložisek.

Tryka publikoval soubor 25 pacientů s totální resekci slinivky pro hmatný tumor v hlavě pankreatu (6). Sedm z těchto pacientů mělo šíření tumoru podél žlučodu a 4 pak přes krček pankreatu až do těla a kaudy slinivky. Navíc u 5 z nich byla prokázána přítomnost multifokálních autonomních tumorů i v jiných oblastech žlázy. U všech těchto pacientů byl předoperačně prokázán a během operace palpován pouze nádor v hlavě slinivky. U 20% pacientů byl tedy náhodně zjištěn multifokální nádor, a to až histopatologicky. Jelikož jde o publikovaný soubor z roku 1979, je zřejmé, že v současnosti by těchto 20% pacientů podstoupilo pouze pravostrannou resekci s ponechanými duplicitními tumory v těle a kaudě slinivky. Synchronní invazivní duktální karcinom pankreatu v hlavě i těle publikoval v poslední době i Izumi (7). Všechna tato zjištění korespondují s naším souborem, kde byl v polovině případů (2x) náhodně zjištěn duplicitní tumor pankreatu.

Pankreatické duktální intraepiteliální neoplazie (PanIN) jsou přítomny při chronické pankreatitidě a při karcinomu pankreatu. Velmi pravděpodobně z nich postupně vzniká duktální adenokarcinom pankreatu. Jejich klinický význam je ale stále nejasný. Otázkou zůstává, zda nemohou být příčinou recidivy tumoru v ponechaném pahýlu pankreatu.

Dostupná data ale tuto teorii nepodporují. Žádná práce dosud validně neprokázala delší dobu přežití u nemocných s totální pankreatektomií oproti resekci parciální. Recentní práce hodnotí dlouhodobé přežívání po totální a parciální resekci pankreatu jako srovnatelné (8, 9). Také dříve citovaný Launois deklaruje střední dobu přežívání ve své sestavě 47 totálních pankreatektomií 14,4 měsíce. Roční bylo 42,4%, dvouleté 25,6%, tříleté 11,9% a pětileté 8% (4).

Závěr

Autoři referují dva případy náhodně zjištěného duplicitního tumoru pankreatu v ponechané části slinivky po parciální resekci pro adenokarcinom hlavy slinivky. Důvodem odstranění ponechaného zbytku slinivky byla vždy

pooperační komplikace. Je diskutována relativně velká četnost těchto duplicitních nádorů slinivky a také vysoké procento přítomnosti prekancerózních lézí u pacientů s nádorem pankreatu. Prekancerózními stavy duktálního karcinomu slinivky jsou dnes jednoznačně stanoveny pankreatické duktální intraepiteliální neoplazie. Publikovaná data dokumentují relativně vysoké procento možných duplicitních nádorů v ponechaných částech slinivky po parciálních resekcích pro adenokarcinom a také vysoké procento přítomnosti intraepiteliálních neoplazií při karcinomu slinivky. Klinický význam obou těchto nálezů je ale stále nejasný. Publikované soubory neprokazují lepší prognózu či nižší procento recidivy onemocnění u pacientů, kde byla provedena totální pankreatektomie, oproti pacientům s ponechanou částí slinivky.

*Tato práce byla podpořena grantem
IGA NS 9937-4/2008.*

Literatura

1. Klos D, Loveček M, Skalický P, et al. Minimal residual disease in pancreatic cancer – our first experience. *Rozhl Chir* 2010; 89(2): 135–139.
2. Karamitopoulou E, Zlobec I, Tornillo L, et al. Differential cell cycle and proliferation marker expression in ductal pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN). *Pathology* 2010; 42(3): 229–234.
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(8): 432–439.
4. Launois B, Franci J, Bardaxoglou E, et al. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. *World J Surg* 1993; 17(1): 122–126.
5. Andea A, Sarkar F, Adsay N. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a imperative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003; 16(10): 996–1006.
6. Tryka AF, Brooks JR. Histopathology in the evaluation of total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Ann Surg* 1979; 190(3): 373–381.
7. Izumi S, Nakamura S, Mano S, Suzuka I. Resection of four synchronous invasive ductal carcinomas in the pancreas head and body associated with pancreatic intraepithelial neoplasia? Report of a case. *Surg today* 2009; 39(12): 1091–1097.
8. Nathan H, Wolfgang CL, Edil BH, et al. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol*. 2009; 99(2): 87–92.
9. Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 2009; 250(2): 282–287.

doc. MUDr. Roman Havlík, Ph.D.
I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
roman.havlik@fnol.cz

