

Kirurgisk behandling ved lokalavanceret pancreascancer

1. reservelæge Claus Wilki Fristrup, overlæge Torsten Pless, professor Claus Hovendal, overlæge Henning Overgaard Nielsen & overlæge Michael Bau Mortensen

STATUSARTIKEL

Odense Universitets-hospital, Kirurgisk Afdeling A

Hvert år får knap 800 danskere stillet diagnosen pancreascancer (PC). Sygdommen diagnosticeres ofte i et fremskredent stadium på grund af diskrete og uspecifikke symptomer i starten af forløbet. Operativ behandling er fortsat det eneste kurative tilbud til patienter med PC, men desværre kan kun 20% af patienterne kurativt opereres på diagnosetidspunktet. Fyrre procent af patienterne har lokalavanceret pancreascancer (LAPC), der defineres som tumorindvækst i omkringliggende strukturer men med fravær af fjernmetastaser. Indvæksten vil typisk involvere vaskulære strukturer, så som vena portae, vena mesenterica superior – og sjældnere arteria mesenterica superior eller truncus coeliacus.

Dansk Pancreas Cancer Gruppe har udfærdiget en klaringsrapport omkring udredning og behandling af patienter med PC, og der er i Danmark generel enighed om hvilke patienter, der kan tilbydes kirurgisk behandling med kurativt sigte. Dette er derimod ikke tilfældet set i et internationalt perspektiv. Uenigheden skyldes primært forskellige holdninger til behandling af patienter med LAPC, og dette kan betyde, at patienter, der i Danmark ikke tilbydes operativ behandling, opsøger og tilbydes operativ behandling i udlandet. Dette afstedkommer oftest efterfølgende debat i dagspressen og kan medvirke til at stille den danske kræftbehandling i et dårligt lys.

Formålet med denne statusartikel er systematisk at gennemgå den nyeste litteratur vedrørende resultaterne af kirurgisk behandling ved LAPC.



FAKTABOKS

Kun omkring 20% af patienter med pancreascancer vil primært kunne opereres.

Godt 40% af patienter med pancreascancer vil have lokalavanceret sygdom på diagnosetidspunktet.

Ved lokalavanceret sygdom forstås fravær af metastaser, men indvækst i en eller flere af følgende strukturer:

Vena portae

Arteria og vena mesenterica superior

Arteria hepatica

Truncus coeliacus

Vena cava

Mesocolon transversum

Langt de fleste data bygger på retrospektive opgørelser af operative resultater, hvorimod egentlige prospektive eller kontrollerede undersøgelser er sjældne. Der foreligger omkring 60 større og mindre internationale opgørelser og sammenligninger, og i **Tabel 1** fremstilles de nyeste resultater sammenholdt med det seneste større oversigtsarbejde.

UDVÆLGELSEKRITERIER

Selv i de centre, hvor aggressiv kirurgisk tilgang med ekstensiv veneresektion anbefales, udgør de kun omkring 25% af det samlede antal resektioner på trods af, at LAPC forekommer dobbelt så ofte, som blandt patienter, der ikke har behov for veneresektion. Derfor behandles kun en mindre og selekteret patientgruppe med LAPC i alle studier, men desværre er det langt fra alle, der tydeligt redegør for denne selektion.

Generelt set skelnes der mellem en mere aggressiv tilgang, hvor der altid laves veneresektion uanset graden af karinvolvering, og en mere nuanceret tilgang, hvor størrelsen og graden af affektionen er afgørende for en eventuel resektion. De anvendte kriterier er angivet i Tabel 1 i den udstrækning, de er angivet i de enkelte arbejder. I tidligere studier har man brugt lignende kriterier. For patienter med indvækst i større arterier foreligger der kun sparsomme data, men der er enighed om, at disse patienter ikke tilbydes resektion.

MORBIDITET OG MORTALITET

Selv ved den hyppigst udførte operation for PC (Whipples procedure) er der en betydelig morbiditet på 20-60%, mens 30-dages-mortaliteten i højvolumcentre ikke bør overstige 5%. Der har været bekymring for, at udvidet resektion ville medføre en stigning i morbiditeten og den operative mortalitet, men de fleste studier af veneresektion har ikke fundet nogen forskel i morbiditeten i forhold til standardoperation [1], og det samme er tilfældet for mortaliteten i sammenlignende studier [1].

OVERLEVELSE

Hvor der med hensyn til morbiditet og mortalitet er samstemmende resultater, er det anderledes med hensyn til data for overlevelse. For mens overlevelsen i udvalgte studier er sammenlignelig med overlevel-



TABEL 1

Oversigt over de nyeste publicerede data omkring veneresektion ved lokalavanceret pancreascancer sammenholdt med det seneste overigtsarbejde.

Reference/land	År	Inklusionsperiode	n (N) ^a	Morbiditet, %	Mortalitet, %	Median ^b , mdr.	1 år, %	3 år, %	5 år, %	Kriterier for veneresektion
Siriwardana & Siriwardana [1]	2006	-2005	917-1.646	42	5,9	13	50	17	6	-
Yekebas et al [4]/ Tyskland	2008	1994-2005	100 (482)	40	3,7	15	60 ^d	2 ^d	15	Ingen resektion ved indvækst i truncus coeliacus eller mesenterieroden
Illuminati et al [10]/ Italien	2008	2000-2005	29 (29)	21	3,4	19	76	17	-	Tumoradhærence < 2 cm
Wang et al [6]/ Kina	2008	1996-2005	61 (214)	23	0	13	56	19	13	Tumoradhærence < 5 cm Ingen okklusion Ingen omskedning
Al-Haddad et al [5]/ USA	2007	1998-2005	22 (104)	-	-	9	42	20	-	Altid resektion uanset grad af affektion
Riediger et al [7]/ Tyskland	2006	1994-2004	36 (165)	42	4	22 ^d	61 ^d	17 ^d	11	Resektion, såfremt det skønnes at kunne gennemføres som R0-resektion Aldrig ved okklusion
Shimada et al [2]/ Japan	2006	1996-2004	86 (149)	-	1	14	61 ^d	18	12	Ikke klart defineret

a) n = antal patienter med veneresektion, N = det totale antal patienter i opgørelsen. b) Den mediane overlevelse. c) Oversigtsartikel med data fra op til 52 studier frem til 2005. I opgørelsen af overlevelse indgår 917 patienter, mens der er data omkring mortalitet og morbiditet for 1.646 patienter. d) aflæst fra Kaplan-Meier-plot.

sen efter standardresektion, er den i andre studier ikke bedre end overlevelsen ved pallierende, onkologisk behandling. En betydelig spændvidde i overlevelsesdata efter standardoperation vanskeliggør sammenligninger, og dette forstærkes af forskelle i den supplerende onkologiske behandling.

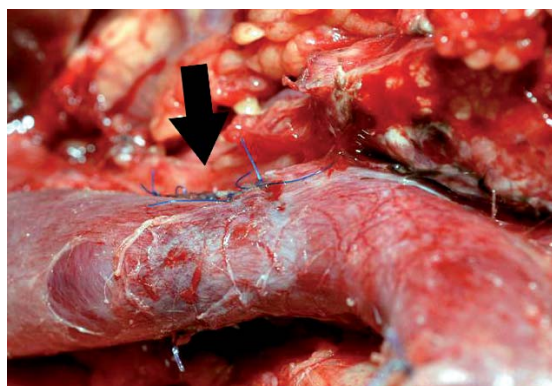
I en systematisk gennemgang af 31 studier med 917 patienter fandt man en median overlevelse på 13 måneder og en femårs overlevelse på 6% [1]. Andre studier af veneresektion har dog fundet en femårs overlevelse på op mod 25%. Dette skal sammenholdes med en median overlevelse på godt 30 måneder og en estimeret femårs overlevelse på godt 40% efter radikal operation uden veneresektion [2]. Dette er genfundet i en nylig dansk opgørelse af overlevelsen efter radikal operation uden veneresektion [3].

Generelt set er prognosen dårligere for patienter med lymfeknudemetastaser, og forekomsten af lymfeknudemetastaser er højere hos patienter med LAPC. Dette kan måske være med til at forklare de meget divergerende resultater, men patienternes lymfeknudestatus fremgår ikke altid i de publicerede materialer. I relation til dette fandt man i en multivariat analyse af 482 resektioner, at lymfeknudemetastaser og lavdifferentieret tumor var dårlige prognostiske tegn, men derimod var veneresektion i sig selv ikke en selvstændig forværende faktor for overlevelsen [4].

Hvis man koncentrerer sig om de nyeste sam-

menlignende studier, har det ikke været muligt at demonstrere en konsistent overlevelsesgevinst ved veneresektion [2, 5, 6]. Wang et al fandt ved resektion efter veldefinerede kriterier en let øget femårs overlevelse sammenholdt med de patienter med LAPC, der ikke kunne tilbydes veneresektion, men som alene fik onkologisk behandling [6]. Der var dog kun en overlevelsesgevinst, såfremt der ikke var direkte tumorinvasion af venevæggen [6]. Flere studier har vist en dårligere overlevelse ved regelret infiltration af vena i forhold til blot adhæSION [2, 7]. Betydningen af enten adhæSION eller infiltration/invasion af tumor er dog ikke entydig i de publicerede studier, ligesom andelen af invasion varierer [1, 2, 4, 6, 7].

Generelt opgøres overlevelsen ofte i forhold til en palliativ gruppe, der havde for udbredt sygdom til



Kileresektion af vena portae i forbindelse med Whipples operation. Pilen markerer en mindre indkærvning i vena portae svarende til det resekerede område.

at kunne tilbydes veneresektion. Eksempelvis kunne *Al-Haddad et al* ligesom *Wang et al* ikke påvise en forskel mellem veneresektion og pallierende behandling, og dette til trods for at den palliative gruppe inkluderede 61% med fjernmetastaser mod 5% i gruppen, der blev behandlet med veneresektion [5]. Der er oplagte metodologiske problemer i disse sammenligninger mellem patienter med forskellige stadier af sygdommen.

Wang et al undersøgte foruden overlevelse også ændringer i livskvalitet (EORTC QLQ-C30) og fandt en forværring i livskvaliteten efter veneresektion sammenholdt med den rent palliative gruppe [6] – en forskel der dog udjævnede sig efter seks måneder.

En amerikansk opgørelse kunne vise en bedret overlevelse efter veneresektion for en undergruppe af patienter, der havde modtaget onkologisk forbehandling [8]. Nyere studier har ligeledes vist en potentiel mulighed i forbehandling af patienter med LAPC med henblik på efterfølgende radikal operation uden veneresektion. En dansk opgørelse har dog vist, at det kun er en mindre del, der efterfølgende kan opereres [9]. I udvælgelsen af patienter til resektion efter endt forbehandling er det desuden vanskeligt at skelne tumoraffektion og reaktive forandringer omkring de vaskulære strukturer.

SAMMENFATNING

I en tidligere systematisk gennemgang af litteraturen konkluderede man, at karresektion ikke gav overlevelsesresultater, der berettigede ekstensiv kirurgi [1]. Nyere studier har givet divergerende resultater, men der er fortsat ingen gennemgående gevinst på overlevelsen.

Sammenfattende kan anføres, at veneresektion teknisk set kan udføres uden sikker øget morbiditet eller perioperativ mortalitet i forhold til standardresektion.

For patienter med venøs indvækst er der ingen evidens for at tilbyde veneresektion som standardbehandling. Dog kan veneresektion være en mulighed til udvalgte patienter med mindre affektion af de venøse kar, men der er ikke entydig dokumentation for bedre overlevelse i forhold til onkologisk behandling. Formentlig bør patienter med veneindvækst have tilbudt forbehandling før forsøg på resektion.

Beslutningen om ekstensiv kirurgi må derfor primært være en afvejning mellem en mulig bedre overlevelse og en ikke ubetydelig morbiditet og mortalitet.

LITTERATUR

1. Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatotomy for cancer. *Br J Surg* 2006;93:662-73.
2. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y et al. Clinical implications of combined portal vein resection as a palliative procedure in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1569-78.
3. Frstrup CW, Pless T, Nielsen H et al. Prognosen efter kurativ resektion af øvre gastrointestinal cancer. *Ugeskr Læger* 2008;170:4040-9.
4. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008;247:300-9.
5. Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J et al. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1168-74.
6. Wang C, Wu H, Xiong J et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study. *J Gastrointest Surg* 2008;12:2183-90.
7. Riediger H, Makowiec F, Fischer E et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1106-15.
8. Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA et al. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 2002;6:147-57.
9. Jensen HA, Nielsen HO, Jensen JD et al. Kombineret strålebehandling og kemoterapi til patienter med ikke-resektabel lokalavanceret pancreascancer. *Ugeskr Læger* 2008;170:639-41.
10. Illuminati G, Carboni F, Lorusso R et al. Results of a pancreatotomy with a limited venous resection for pancreatic cancer. *Surg Today* 2008;38:517-23.

KORRESPONDANCE: Claus Wilki Frstrup, Skovalléen 31, DK-5250 Odense SV.
E-mail: cfrstrup@dadlnet.dk

ANTAGET: 9. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen