

Kirurgisk behandling af cancer pancreatis

Overlæge Magnus Bergenfeldt, overlæge Carsten Palmæs Hansen & overlæge Michael Bau Mortensen

STATUSARTIKEL

Herlev Hospital,
Gastroenheden,
Rigshospitalet,
Kirurgisk Klinik C, og
Odense Universitets-
hospital, Kirurgisk
Afdeling A

Radikal kirurgisk behandling er den eneste potentielt kurative behandling ved cancer pancreatis (CP), men er kun mulig hos cirka 20% af patienterne. Selv efter radikal resektion har patienten fortsat en dårlig prognose med en median overlevelse på 18-32 måneder og en estimeret femårsoverlevelse på 10-20% [1-7] (Tabel 1). Blandt de faktorer, som giver den bedste prognose, er højt differentieret tumor, størrelse < 3 cm og fravær af lymfeglandelmetastaser (N0-status) [2, 4, 5, 8].

De vigtigste procedurerelaterede faktorer er mikroskopisk radikal resektion (R0-resektion) og fravær af betydende intraoperativt blodtab og postoperative komplikationer [2, 4, 5, 8]. Det er åbenbart, at variation i disse faktorer kan forklare mange af de forskelle i prognosen, som findes i litteraturen. Hertil kommer, at ikke kun den postoperative mortalitet, men også langtidsoverlevelsen er afhængig af såvel kirurgens som institutionens erfaring med de operative procedurer. En nøje selektion af patienterne kombineret med omhyggelig kirurgi er derfor nøglen til en del af de prognostiske faktorer, og dette har ført udviklingen hen imod en centralisering af behandlingen af patienter med CP [9].

OPERATION MED KURATIVT SIGTE

De operative procedurer omfatter:

- 1) Pankreatikoduodenektomi
- 2) Distal pankreasresektion
- 3) Total pankreatektomi
- 4) Anden/lokal resektion af pankreas

Pankreatikoduodenektomi

Pankreatikoduodenektomi ad modum Whipple (Figur 1) er den hyppigste operationstype, da 65-75% af de maligne tumorer sidder i caput. Ved operationen fjernes caput pancreatis, duodenum, galdeblære, ductus choledochus og den distale del af ventriklen. *One-stage*-pankreatikoduodenektomi blev introduceret af Whipple i 1930'erne, og proceduren blev hurtigt kendt som en teknisk krævende operation med stor risiko for postoperative komplikationer og mortalitet. I de senere år har en postoperativ mortalitet på et par procent været standard, men den postoperative morbiditet er fortsat høj – omkring 20-40% (Tabel 1) [1-7]. Pylorusbevarende pankreatikoduodenektomi blev introduceret i 1978 som en mere fysiologisk procedure, hvor specielt den bevarede sfinkterfunktion og hormonproduktion i antrum-pylorus-området skulle give fordele i relation til den gastrointestinale funktion og ernæring. I sammenlignende studier har man dog ikke påvist signifikante forskelle i morbiditet, mortalitet, eller postoperativ ernæring og symptomer [10].

Idet tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser (N1-sygdom) har en signifikant negativ effekt på overlevelsen, har udvidet lymfeknude-dissektion været genstand for flere undersøgelser, men en meta-analyse har ikke kunnet påvise nogen overlevelsesevinst [11].

Distal pankreasresektion

Distal (venstresidig) pancreasresektion benyttes ved tumorer i corpus og cauda pancreatis. Af såvel tekniske som onkologiske årsager foretages som regel samtidig splenektomi, hvorfor involvering af vena og arteria lienalis ikke er kontraindikation for resektion. Den postoperative morbiditet og mortalitet efter radikal resektion er den samme som efter Whipples operation [12, 13]. Venstresidige pancreascancer er længe symptomfattige og opdages derfor ofte i et avanceret stadium, og generelt er langtidsoverlevelsen dårligere end ved cancer i caput pancreatis.

Total pankreatektomi

Total pankreatektomi blev tidligere benyttet ved cancer i caput pancreatis for at bedre radikaliteten og reducere komplikationerne, men der er ingen overlevelsesevinst ved indgrebet. På den baggrund og

TABEL 1

Postoperativ morbiditet, mortalitet og langtidsprognose efter resektion for pancreascancer.

Reference	Antal patienter	Postoperativ morbiditet (%)	Postoperativ mortalitet (%)	Median overlevelse (mdr.)	Femårs-overlevelse (%)
Richter et al, 2003 [1]	194	30	3,1	24	25,4
Wagner et al, 2004 [2]	160	44	2,5	24	20,1
Schmidt et al, 2004 [3]	516	43	3,9	–	–
Jarufe et al, 2004 [4]	251	30	4,8	13	–
Winter et al, 2006 [5]	1.423	38	2	18	18
Kuhlmann et al, 2004 [6]	160	–	–	17	8

set i lyset af de ekso- og endokrine konsekvenser af indgrebet foretages det kun ved diffust infiltrerende neoplasier [14].

Anden/lokal resektion af pankreas

Lokal resektion af papilla Vateri benyttes mest ved små benigne tumorer, men proceduren er et accepteret alternativ til pankreatikoduodenektomi ved små, maligne, ampullære tumorer hos patienter, som ikke kan tåle større kirurgi. Serielle peroperative frysensnit er nødvendige for at sikre radikalitet. Recidivrisikoen er dog højere end ved regelret resektion, hvorfor patientselektionen er vigtig [15, 16]. Der foreligger kun få og mindre serier vedrørende langtidsresultaterne efter lokalresektion af CP. Laparoskopisk pancreasresektion er beskrevet, og operationerne er mulige at gennemføre uden øget morbiditet eller mortalitet. Indikationen for laparoskopisk operation er ikke afklaret.

Komplikationer til pankreasresektion

De vigtigste komplikationer i relation til pankreasresektioner er absces, blødning og fisteldannelse. Lækage ved pankreasanastomosen er den mest alvorlige komplikation, og der er gjort talrige forsøg på at reducere lækagefrekvensen. Ud over forskellige kirurgiske modifikationer har medicinsk reduktion af pankreassekretionen ved hjælp af somatostatinanaloger været undersøgt. Men man har i en metaanalyse konkluderet, at der ikke er evidens for rutinemæssig brug af denne metode [17]. Tidlig detektion med efterfølgende sufficient drænage er vigtig for at undgå, at lækagen udvikler sig til en livstruende komplikation.

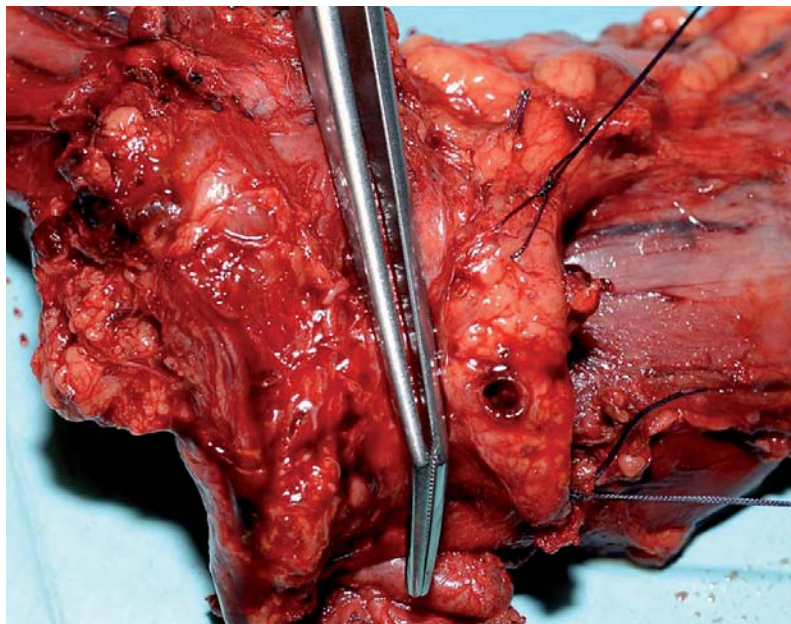
Ved total pankreatektomi er der ingen pankreasanastomose, men fjernelse af hele kirtlen kræver substitution med insulin og pankreasenzymmer.

LOKALT AVANCERET PANKREASCANCER

Omkring 40% af patienterne har lokalt avanceret CP på diagnosetidspunktet – først og fremmest invasion omkring vasa mesentericae superiores og vena portae. I højvolumencentre kan en venesektion med fri resektionsrand gennemføres med en morbiditet og mortalitet på niveau med en standard Whipple procedure. Såfremt man opnår R0-resektion, synes overlevelsen at være på højde med overlevelsen hos patienter uden venøs infiltration. I et nyligt systematisk review af 52 studier, hvor PD blev kombineret med karresektion, fandt man dog en median overlevelse på kun 13 måneder (femårsoverlevelse: 6%), og man konkluderede, at gevinsten ved karresektion var beskeden [18]. *Downstaging* med radiokemoterapi er forsøgt ved lokalt avanceret CP, og data antyder, at *downstaging* kan bringe selekterede patienter fra et lokalavanceret (ikke-resektabelt) stadium til et sta-

FIGUR 1

Operationspræparat efter Whipples operation. Bemærk resektionsfladen svarende til collum pancreatis (de to holdetråde) og ductus pancreaticus. Pincetten viser forløbet af vena porta («portasporet») på den mediale overflade af caput pancreatis og bag collum pancreatis. I dette område vokser tumor ofte tæt på vena porta.



dium, hvor radikal operation er mulig [19]. Studierne er dog vanskelige at evaluere, idet patientselektionen ofte er dårligt beskrevet, og da der ikke findes fastlagte kriterier for resektabilitet før eller efter kemoradioterapi.

PALLIERENDE PROCEDURER

Obstruktion af ductus choledochus og duodenum er almindelig ved CP og kræver aflastning, der kan udføres endoskopisk eller operativt. For ikke-resektable patienter vælges primært endoskopiske procedurer til aflastning, hvilket har flere fordele, blandt andet at patienten hurtigere kan komme i onkologisk behandling. Hos potentielt resektable patienter kan man med fordel undlade præoperativ galdevejsstent, idet data antyder en forhøjet risiko for postoperative komplikationer [20]. Imidlertid vil hovedparten af patienterne alligevel få anlagt præoperativ galdevejsstent på grund af svære icterusrelaterede gener i ventetiden på udredning og operation. Hvis man ved eksplorativ laparotomi finder patienten ikke-resektabel, bør der foretages vurdering af behov for galdevejsaflastning. Findes dette indiceret, foretages hepaticojejunostomi ved hjælp af en Roux-en-Y-anastomose. I fravær af præoperative tømningproblemer er der sjældent indikation for samtidig gastroenteroanasto-



FAKTABOKS

Radikal resektion af tumor er den eneste chance for helbredelse ved cancer pancreatis (CP). Whipples resektion er standardbehandling ved tumorer i caput, mens distal resektion anvendes ved tumorer i corpus og cauda. Total pankreatektomi kan være nødvendig ved diffus infiltration af pankreas. Betydende postoperative komplikationer bør ikke overstige 30% og mortaliteten ikke 5%. De fleste komplikationer kan behandles uden reoperation.

Udvidet lymfeknudedissektion og lokalresektion af kar synes ikke at gavne patienterne.

Selekterede patienter med lokalavanceret cancer kan efter *downstaging* med radiokemoterapi opnå en R0-resektion.

Endoskopisk aflastning af tumorobstruktion af galdeveje og ventrikel er at foretrække hos ikke-resektable patienter.

Højvolumentre har en lavere postoperativ mortalitet end lavvolumentre.

mose, da behovet for en senere ventrikelafkastning er lavt også i langtidsopgørelser (ca. 2%).

KONKLUSION

Radikal kirurgisk behandling er den eneste potentielt kurative behandling for CP, men resektion er kun mulig hos cirka 20% af patienterne. Detaljeret præoperativ patientselektion og omhyggelig kirurgi i højvolumentre med velfungerende multidisciplinær tilgang til patienterne er nødvendig for at opnå et optimalt behandlingsresultat.

KORRESPONDANCE: Magnus Bergenfeldt, Gastroenheden, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: maber@heh.regionh.dk

ANTAGET: 12. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 25. januar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Richter A, Niedgerthmann M, Sturm JW et al. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003;27:324-9.
- Wagner M, Redaelli C, Lietz M et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586-94.
- Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 2004;139:718-25.
- Jarufe NP, Coldham C, Mayer AD et al. Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. *Dig Surg* 2004;21:202-9.
- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1199-210.
- Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004;40:549-58.
- Fristrup CW, Pless T, Nielsen HO et al. Prognosen efter kurativ resektion af øvre gastrointestinal cancer. *Ugeskr Læger* 2008;170:4040-4.
- Butturini G, Stocken DD, Wentz MN et al. Pancreatic Cancer Meta-Analysis Group. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008;143:75-83.
- Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003;237:74-85.
- Karanicolas PJ, Davies E, Kunz R et al. The pylorus: take it or leave it? Systematic

review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard Whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1825-34.

- Michalski CW, Kleeff J, Wentz MN et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007;94:265-73.
- Shoup M, Conlon KC, Klimstra D et al. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg* 2003;7:946-52.
- Bergenfeldt M, Moesgaard F, Burcharth F. Curative resection for left-sided pancreatic malignancy. *HPB* 2006;8:211-5.
- Reddy SK, Tyler DS, Pappas TN et al. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 2007;12:654-63.
- Alstrup N, Burcharth F, Hauge C et al. Transduodenal excision of tumours of the ampulla of Vater. *Eur J Surg* 1996;162:961-7.
- Yoon YS, Kim SW, Park SJ et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg* 2005;242:92-100.
- Zeng Q, Zhang Q, Han S et al. Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas* 2008;36:18-25.
- 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.
- Bjerregaard JK, Mortensen MB, Jensen HA et al. Long-term results of concurrent radiotherapy and UFT in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2009, 10 maj (Epub ahead of print).
- Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH et al. A Meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236:17-27.