

# Behandlingsresultater hos patienter med cancer i papilla Vateri

Reservelæge Sune Dahl, reservelæge Morten Bendixen, 1. reservelæge Claus Wilki Fristrup & overlæge Michael Bau Mortensen

## RESUME

**INTRODUKTION:** Cancer i papilla Vateri er en relativt sjælden cancerform og kan på diagnostidspunktet være vanskelig at adskille fra de øvrige cancere i området. Undersøgelser tyder på, at patienter med papilcancer har øget overlevelse sammenlignet med patienter med periampullære tumorer, hvorfor det er relevant at skelne mellem disse. Målet med studiet var at sammenligne vores resultater med den internationale litteratur.

**MATERIALE OG METODER:** I studiet indgik 35 patienter, som i årene 1995-2005 blev undersøgt og behandlet for papilcancer på Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital. Data blev indsamlet retrospektivt ud fra afdelingens prospektive database over patienter med øvre gastrointestinal cancer, hospitalets patientadministrative system og ved gennemgang af journaler.

**RESULTATER:** Af de 35 patienter blev 30 opereret. I alt 27 af disse fik foretaget en Whippleoperation, hvoraf de 26 var histologisk radikale. Tre patienter fik en aflastende gastroenteroanastomose. Den postoperative mortalitet var på 7%, og den estimerede et-, tre- og femårsoverlevelse var på henholdsvis 74%, 59% og 43%. For patienter uden lymfeknudemetastasing var den estimerede femårsoverlevelse på 58%.

**KONKLUSION:** Vi fandt en estimeret femårsoverlevelse på godt 40%, hvilket er sammenligneligt med internationale resultater. Det kunne bekræftes, at prognosen for papilcancer var bedre end for andre periampullære cancere.

Cancer udgået fra caput pancreatis, papilla Vateri (papilcancer (PC)), eller den papilnære del af duodenum eller galdevej opdeles traditionelt i ampullære og periampullære tumorer. PC tilhører de ampullære tumorer, men på diagnostidspunktet kan PC være vanskelige at differentiere fra tumorer, der er udgået fra pancreas, duodenum og distale choledochus. På grund af det relativt lille antal og de differentialdiagnostiske problemer har de fleste studier indtil for et par år siden ikke isoleret beskæftiget sig med cancer udgået fra papilla Vateri. Tidligere studier har vist, at de ampullære cancere har en væsentligt bedre prognose end de periampullære cancere [1], hvorfor det fortsat er relevant at skelne mellem disse tumorlokalisationer.

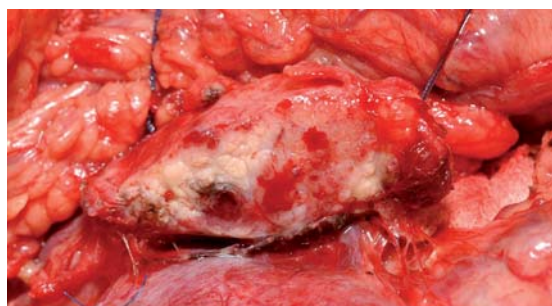
Målet med dette studium var at undersøge vores behandlingsresultater vedrørende patienter med PC og sammenligne dem med den foreliggende litteratur.

## MATERIALE OG METODER

Undersøgelsen inkluderede alle patienter med diagnosen papilcancer, som blev undersøgt og behandlet på Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, mellem januar 1995 og december 2005. Papilcancer blev defineret som de cancere, som både mikro- og makroskopisk blev klassificeret som udgående fra papilla Vateri. Tumorer, som udgik fra selve pancreas, duodenum eller galdeveje, blev ekskluderet. Det samme gjaldt tumorer, som involverede papillen og nabostrukturer (pancreas, galdegang og duodenum), og hvor mikro- eller makroskopisk vurdering efterlod tvivl om tumors udgangspunkt.

Resultaterne af de præoperative undersøgelser, fund ved operation og det endelige patologiske resultat blev prospektivt registreret. Oplysninger om symptomer samt det postoperative forløb blev retrospektivt opgjort ved journalgennemgang. For at sikre komplet registrering blev oplysningerne krydschecket med hospitalets patientadministrative system (F-PAS) med søgning på diagnosen DC24,1, neoplasma malignum papilla Vateri.

Patienter med indvækst i følgende strukturer eller biopsiverificerede fjernmetastaser blev betragtet som ikke-resektable: aorta, vena cava inferior, vena og arteria mesenterica superior, vena portae, truncus cøliacus, arteria hepatica, galdeblære, ductus hepaticus og lever. Tumor-node-metastase (TNM)-stadiet blev opgjort i henhold til *International Union Against Cancer* (UICC) 6. udgave. Resultatet af operationerne blev opdelt i tre grupper. R0-resektion: makro- og mikroskopisk radikal resektion; R1-resektion: makromen ikke mikroskopisk radikal resektion; R2-resektion: ikke makroradikal resektion. Oplysninger om



## ORIGINALARTIKEL

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A.

Resektionspræparat efter Whipples operation.



TABEL 1

Oversigt over debutsymptomer og komorbiditet.

Symptomer	Antal patienter	% (95%-KI)
Ikterus	24	69 (51-83%)
Vægttab	23	66 (48-81%)
Smerter	19	54 (37-71%)
Lys afføring	17	49 (31-66%)
Koluri	15	43 (26-61%)
Kvalme	13	37 (21-55%)
Hudkløe	12	34 (19-52%)
Anæmi	9	26 (12-43%)
Træthed	8	23 (10-40%)
Anoreksi	8	23 (10-40%)
Diarre	7	20 (8-37%)
Feber	5	14 (5-30%)
Hepatomegali	3	9 (2-23%)
Dyspepsi	1	3 (0-15%)
Svimmelhed	1	3 (0-15%)
<b>Komorbiditet</b>		
Ingen	17	49 (31-66%)
Hypertension	9	26 (12-43%)
Andet	6	17 (7-34%)
Astma/bronkitis	4	11 (3-27%)
Inkompensation	2	6 (1-20%)
Angina pectoris	2	6 (1-20%)
Diabetes	1	3 (0-15%)
Anden neoplasi	1	3 (0-15%)

KI = konfidensinterval

død blev trukket fra Det Centrale Personregister. Overlevelse blev opgjort som medianoverlevelse, samt observeret et- og treårs- samt estimeret fem-årsoverlevelse. Observationsperioden sluttede 31.12.2008.

### STATISTIK

Nonparametriske test (Kruskall-Wallis) af kontinuerede variable blev benyttet på grund af det relativt lille antal patienter. Langtidsoverlevelsen blev estimeret ved hjælp af Kaplan-Meier-metoden, og overlevelsesdata blev sammenlignet med log rank test. 95%-konfidensintervaller er angivet i parentes efter overlevelsesdata. Signifikansniveauet blev fastsat til 0,05. Beregningerne blev foretaget med SPSS (Windows, version 11.5.1).

### RESULTATER

I alt 35 patienter (20 mænd, 15 kvinder) blev diagnosticeret og behandlet for papilcancer i inklusionsperioden. Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet var 66 år (median 65,0 år; spændvidde 41-81 år). Ik-

terus, vægttab og smerter var de hyppigst forekommende symptomer på henvisningstidspunktet (Tabel 1), og hovedparten af patienterne (86%) havde to eller flere symptomer. Tretten patienter havde betydende komorbiditet (*American Society of Anesthesiologists' physical status* (ASA) tre eller fire), mens 22 patienter havde ingen eller beskedne komorbiditet (ASA et eller to).

Af de 27 patienter, som blev henvist efter endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi (ERCP) på baggrund af ikterus, havde 17 patienter fået anlagt en aflastende stent i galdevejene.

Udredningsforløbet for de inkluderede patienter fremgår af Figur 1. Af de patienter, der ikke blev resekeret, havde en patient fået påvist levermetastaser ved abdominal ultralydsscanning (UL). Denne patient blev sat direkte til aflastende operation med en gastroenteroanastomose (GEA) uden forudgående endoskopisk ultralydsscanning (EUS). Ved EUS fandt man yderligere fire patienter med lokalavanceret sygdom og deraf følgende ikkeresektabilitet, hvoraf to patienter efterfølgende blev aflastet med en GEA. To patienter blev vurderet uegnede til kirurgi på grund af komorbiditet på trods af teknisk resektable cancer. Hos en patient fandt man metastaserende sygdom ved laparoskopi og laparoskopisk ultralydsscanning. Patienter med resektable tumores fik alle foretaget Whipples resektion.

I alt 27 patienter (77%) fik foretaget pankreatikoduodenektomi (Whipples procedure), mens tre patienter (9%) fik en GEA på grund af lokal ikkeresektabel tumor og/eller dissemineret sygdom. Fem patienter (14%) fik ingen operation på grund af betydelig komorbiditet, fjerne metastaser eller lokalavanceret sygdom. Der blev ikke foretaget lokale tumorexcisioner eller stenting af duodenum. Ingen patienter modtog adjuverende eller neoadjuverende behandling.

Syv patienter (23%) havde komplikationer, og heraf blev fire patienter reopereret. En patient havde adhærenceileus, en havde fascieruptur og to patienter blev opereret for anastomoselækage, hvilket dog kun blev bekræftet hos den ene. De sidste tre tilfælde bestod af pneumoni, respirationsproblemer og en subcitraciell absces, der medførte let sepsis.

Den postoperative mortalitet var 7% (to patienter, konfidensinterval (KI) 1-24%): En patient med svær sepsis som følge af anastomoselækage og en patient, som døde uventet af hjertestop i et ellers roligt og ukompliceret postoperativt forløb.

Histologisk undersøgelse viste adenokarcinom hos 31 patienter, mens to patienter havde mucinøst adenokarcinom og to polypøst adenokarcinom. Af de 27 resekerede patienter havde 26 (96%) histologisk verificeret radikal resektion (R0-resektion). Den sid-

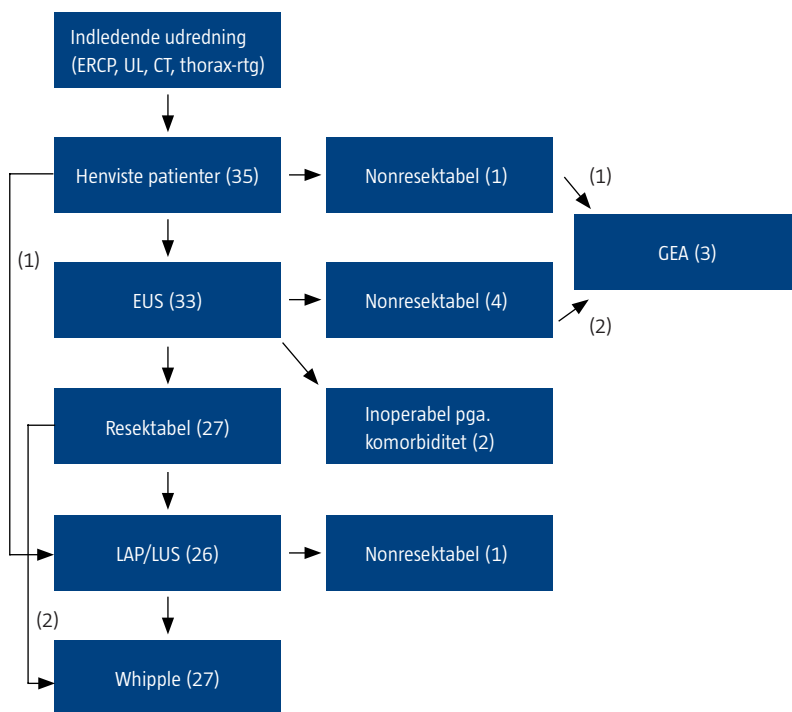
ste var mikroskopisk ikke-radikalt opereret (R1-resektion). Radikaliteten af resektionen blev histologisk sikret ved peroperativ frysesnitsundersøgelse af visse resektionsrande. Præpareringen, opskæringen og undersøgelsen af resektatet blev gennemført som anført i Dansk Pancreas Cancer Gruppens klaringsrapport vedrørende udredning og behandling af cancer pancreatis fra september 2008. Det histologiske materiale blev kun vurderet af en patolog.

Tumorstørrelsen på R0-resektionerne lå mellem 8-110 mm (mediant 23 mm). For de øvrige patienter, som enten ikke blev opereret eller blev palliativt opereret, lå tumorstørrelsen på 25-60 mm (mediant 30 mm). Der blev i gennemsnit fundet 11 lymfeknuder i præparatet (mediant ni; spændvidde 1-36). Hos 15 patienter (56%) fandtes ingen lymfeknudespredning (N0), mens 12 patienter (44%) havde spredning til en eller flere lymfeknuder (N1). Af de 27 resecerede patienter var to (7%) i stadium Ia, seks (22%) i stadium Ib, syv (26%) i stadium IIa, 11 (41%) i stadium IIb og en (4%) i stadium III.

Den mediane opfølgning for patienter, der var i live, var 70 måneder (spændvidde 47-149 måneder). Den kumulerede overlevelse fremgår af **Figur 2**. Den estimerede femårsoverlevelse for alle 35 patienter var 33% (KI 18-49%). Et-, tre- og femårsoverlevelse postoperativt efter intenderet kurativt resektion var henholdsvis 74% (53-87%), 59% (39-75%) og 43% (24-61%) med en median overlevelse på 54 måneder

**FIGUR 1**

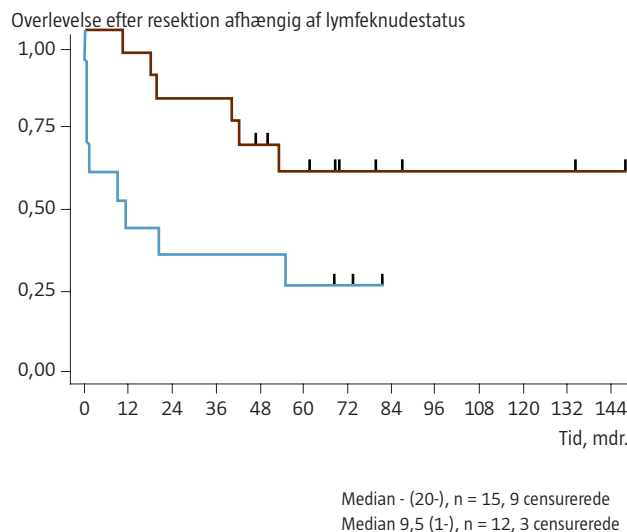
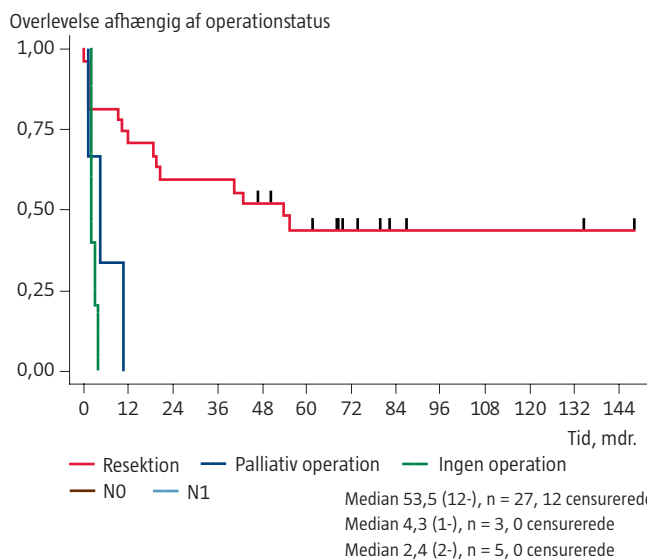
Udredningsforløb for de inkluderede patienter.



ERCP = kolangiopancreatografi; UL = ultralydsskanning; CT = computertomografi; rtg = røntgenundersøgelse; EUS = endoskopisk ultralydsskanning; LAP/LUS = laparoskopi og laparoskopisk ultralydsskanning. GEA = gastroenteroanastomose.

**FIGUR 2**

Kumuleret overlevelse. Markeringerne på kurverne viser censurerede patienter.



TABEL 2

Nyligt publicerede nationale og internationale resultater for overlevelse efter kirurgisk resektion.

Reference	n (totale antal)	Intenderet kurativ resektion, %	Postoperativ morbiditet, %	Tredivedages mortalitet, %	Medianoverlevelse, måneder	Femårs-overlevelse, %
Andersen et al 1994 [16]	25 (117)	–	–	–	40	34
Talamini et al 1997 [8]	120	88	47	4	46	38
Howe et al 1998 [7]	123	82	–	5	58	46
Beger et al 2004 [3]	126 (171)	78	25 (intraabdominale komplikationer)	3	45	52
Bettschart et al 2004 [15]	88	92	39	0	43	36
Di Giorgio et al 2005 [5]	94	68	34	9	54	64
Brown et al 2005 [1]	51	82	47	2	–	58
Kim et al 2006 [6]	50	86	30	0	–	67
Qiao et al 2007 [9]	127	–	40	10	36	43
Sakata et al 2007 [10]	73	62	–	–	59	62
Riall et al 2006 [2]	135 (890)	–	–	–	–	37
Berberat et al 2009 [17]	78 (148)	92	37	1	70 (gennemsnit)	51
Dahl et al 2009	35	77	23	7	54	43

(Figur 2). Den mediane overlevelse efter palliativ operation (GEA) var 4,6 måneder. Den mediane overlevelse for de fem ikkeopererede patienter var på 72 dage. Tolv ud af de 27 (44%) resecerede patienter var stadig i live ved afslutningen af observationsperioden.

Der var en signifikant forskel ( $p = 0,025$ ) i overlevelsen mellem patienter med spredning til lymfeknuder (N1, 12 patienter, median 9,5 måneder) og patienter uden spredning (N0, 15 patienter, median ikke nået endnu). Den estimerede femårsoverlevelse for disse to grupper var på henholdsvis 25% (6-50%) (N1) og 58% (29-79%) (N0).

## DISKUSSION

Cancer i papilla Vateri er en relativt sjælden kræftform. Den repræsenterer omkring 0,2% af alle gastrointestinale tumorer og 7-12% af alle periampullære tumorer [2, 3]. De fleste papilcancer udvikles sporadisk og opstår hyppigst i alderen 70-80 år [4].

Den observerede tredivedagesmortalitet synes højere, end hvad der forventes i forbindelse med Whipples procedure i dag [5], men tallet synes acceptabelt ved sammenligning med de øvrige serier (2-9,7%) [3, 6-8]. Morbiditeten på 26% var ligeledes på niveau med den foreliggende litteratur [3, 6-8].

Flere studier har vist, at patienter med ampullær cancer har en bedre overlevelse end patienter med andre periampullære cancer, især pancreascancer. Det er sjældent muligt histologisk at afgøre, hvorvidt tumor er udgået fra papillen, distale choledochus eller pancreas. Klassifikationen af papiltumorer hviler i stedet på en kombineret histologisk og makroskopisk vurdering, men dette vil kunne resultere i en positiv

selektionsbias, da det generelt kan være svært at udpege udgangspunktet for større tumorer. I denne opgørelse var 67% i stadium II, og kun 44% havde spredning til lymfeknuder. Flere studier af papilcancer finder ligeledes kun lymfeknudeinvolvering hos 35-50% [1, 9, 10]. Både stadiefordeling og andelen af positive lymfeknuder svarer til en nylig dansk opgørelse af patienter med pancreascancer, hvor overlevelsen ligeledes svarer til den her fundne overlevelse [11]. Til sammenligning har en stor amerikansk og tysk opgørelse af pancreascancer fundet op til 90% patienter i stadium II og 70-78% med lymfeknudemetastaser, hvilket resulterede i en markant ringere overlevelse [12, 13]. Tidlig forekomst af symptomer i form af f.eks. ikterus kan være medvirkende til en tidligere diagnostik af patienter med papilcancer.

I Tabel 2 sammenlignes data fra dette studium med den foreliggende litteratur. De angivne arbejder er udvalgt som de nyeste og største, der beskriver isolerede og relevante data vedrørende papilcancer. Flere af de angivne studier beskæftiger sig ud over papilcancerne også med øvrige periampullære tumorer, men de angivne data er alle isolerede papilcancerdata (total n i parentes). Der er en betydelig spredning vedrørende den estimerede femårsoverlevelse (34-67%) [2, 6, 9, 10, 14], men overlevelsen i dette materiale ligger på niveau med den foreliggende litteratur. Generelt set synes femårsoverlevelse at indikere en øget chance for langtidsoverlevelse. Eksempelvis viser Riall et al i et studie fra 2006 en estimeret yderligere femårsoverlevelse på 66% for de patienter, der var i live fem år efter resektion [2].

Vi fandt, som forventet, en negativ prognostisk

betydning af lymfeknudemetastaser, hvilket også genfindes i andre studier [1-3, 6, 7, 9, 15].

## KONKLUSION

Den mediane overlevelse efter radikal resektion for PC var tæt på fem år, hvilket matcher internationale data. Der var signifikant forskel i overlevelsen mellem patienter med og uden lymfeknudemetastaser, og ubehandlede eller palliativt behandlede patienter levede mindre end fem måneder.

**KORRESPONDANCE:** Sune Dahl, Organ- og Plastikkirurgisk Afdeling, Vejle Sygehus, 7100 Vejle. E-mail: Sune.dahl@slb.regionsyddanmark.dk

**ANTAGET:** 30. oktober 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 8. februar 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Brown KM, Tompkins AJ, Yong S et al. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg* 2005;140:529-32.
2. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery* 2006;140:764-72.
3. Beger HG, Thorab FC, Liu Z et al. Pathogenesis and treatment of neoplastic diseases of the papilla of Vater: Kausch-Whipple procedure with lymph node dissection in cancer of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:232-8.
4. Fischer HP, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:301-9.
5. Di Giorgio A, Alfieri S, Rotondi F et al. Pancreatoduodenectomy for tumors of Vater's ampulla: report on 94 consecutive patients. *World J Surg* 2005;29:513-8.
6. Kim RD, Kundhal PS, McGilvray ID et al. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:112-9.
7. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD et al. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1998;228:87-94.
8. Talami MA, Moesinger RC, Pitt HA et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg* 1997;225:590-9.
9. Qiao QL, Zhao YG, Ye ML et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World J Surg* 2007;31:137-43.
10. Sakata J, Shirai Y, Wakai T et al. Number of positive lymph nodes independently affects long-term survival after resection in patients with ampullary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:346-51.
11. Frstrup CW, Pless T, Nielsen HO et al. Prognosis following curative resection of the upper gastrointestinal tract cancer. *Ugeskr Læger* 2008;170:4040-4.
12. 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.
13. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1199-210.
14. Ridwelski K, Meyer F, Schmidt U et al. Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection. *Zentralbl Chir* 2005;130:353-61.
15. Bettschart V, Rahman MQ, Engelken FJ et al. Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. *Br J Surg* 2004;91:1600-7.
16. Andersen HB, Baden H, Brahe NE et al. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1994;179:545-52.
17. Berberat PO, Kunzli BM, Gulbinas A et al. An audit of outcomes of a series of periampullary carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:187-91.

# Pankreatikoduodenektomi i Danmark 2005-2008

Reservelæge Søren Brandsborg, overlæge Lone Susanne Jensen, specialkonsulent Maria Gerding Iversen & professor Henrik Kehlet

## RESUME

**INTRODUKTION:** Pankreatikoduodenektomi (PD) er forbundet med høj mortalitet og morbiditet. Optimering kan ske ved centralisering og justering af perioperative behandlingsprincipper. Formålet med denne artikel var at beskrive organisation, indlæggelsestid, genindlæggelser og mortalitet for perioden 2005-2008 og vurdere postoperative behandlingsprincipper efter PD for perioden 2007-2008.

**MATERIALE OG METODER:** Undersøgelsen er baseret på udtræk fra Landspatientregisteret fra perioden 2005-2008 og journalgennemgang for perioden 2007-2008.

**RESULTATER:** Den mediane indlæggelsestid i perioden 2005-2008 var 17 dage. Andelen af genindlæggelser var 11%, og hospitalmortaliteten 6%. Sårinfektioner og intraperitoneale abscesser i perioden 2007-2008 var 12% og lækage af hepatikojejunostomien og pankreatikojejunostomien 9% og 12%. Ikkesårrelaterede komplikationer forekom hos 4%. Nasogastriske og nasojejunale sonder blev fjernet efter median femte henholdsvis sjette postoperative døgn. Indtagelse af væske per os opstartede fra median femte dag og fast føde fra median syvende dag. Blærekatetre fjernedes median femte dag ligesom det epidurale kateter. Anastomosedrænen var anlagt i median syv dage.

**KONKLUSION:** Fra perioden 1996-2004 til 2005-2008 er der efter PD sket en reduktion i mortalitet samt postoperativ liggetid, og kun fem afdelinger opererer de ca. 90 årlige patienter. Morbiditeten er uændret høj. De anvendte perioperative behandlingsprincipper antyder et behov for at justere disse.

Pankreatikoduodenektomi (PD) er et kirurgisk indgreb med høj mortalitet og morbiditet samt et langt hospitalsophold. Udenlandske undersøgelser har vist, at resultaterne kan optimeres ved at øge centraliseringen af indgrebet [1, 2], hvilket imidlertid ikke kunne påvises i Danmark efter en centralisering af de ca. 90 årlige operationer fra 13 til otte afdelinger [3].

Sundhedsstyrelsens anbefaling var både før og efter ovenstående undersøgelse, at PD kun udføres på de fem lands- og landsdelsafdelinger. Sideløbende er det i de senere år dokumenteret, at der ved en justering af de almene perioperative behandlingsprincipper til foreliggende evidens [4, 5] opnås hurtigere postoperativ restitution og deraf følgende nedsat morbiditet og hospitaliseringsbehov også efter

## ORIGINALARTIKEL

Århus Universitets-hospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling L, Sundhedsstyrelsen, Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering, og Rigshospitalet, Afdeling for Kirurgisk Patofysiologi