

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V12190694

Minimalt invasiv kirurgi til behandling af maligne lidelser i pancreas

Kristian K. Jensen, Paul S. Krohn, Jan H. Storkholm & Stefan K. Burgdorf

Kirurgisk Afdeling C, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V12190694

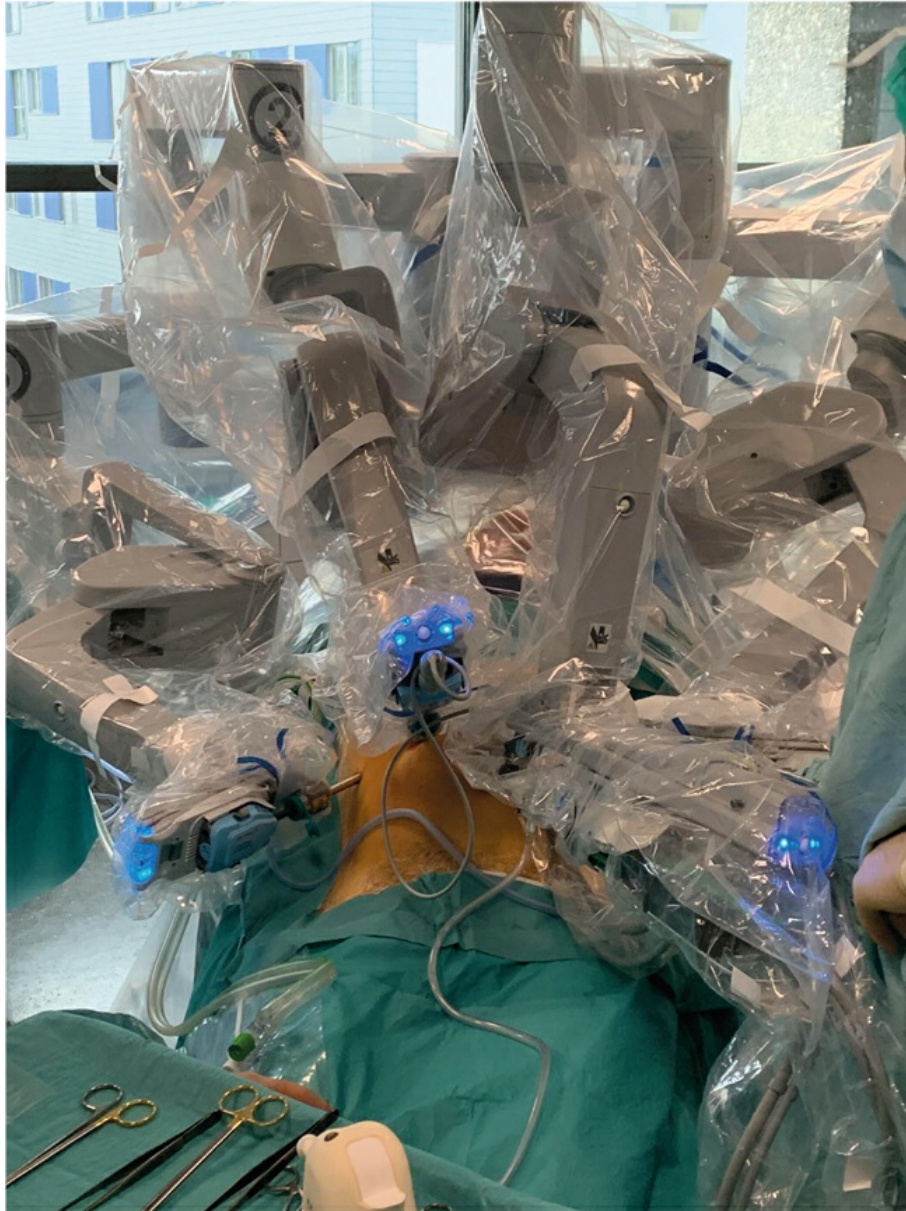
HOVEDBUDSKABER

- Laparoskopisk pancreasresektion er ikke åben kirurgi underlegen, men har potentielle fordele i den tidlige postoperative fase.
- Robotassisteret pancreasresektion er sparsomt undersøgt.
- Minimalt invasiv pancreasresektion bør indføres i Danmark.

Pancreascancer er den syvendehyppigste årsag til cancerrelateret død i de industrialiserede lande, og incidensen vurderes at være stigende [1]. I Danmark er incidensen omkring 1.100 nye tilfælde pr. år, hvoraf ca. hvert femte tilfælde på diagnosetidspunktet er resektabelt [2, 3]. Det operative indgreb afhænger af tumorens placering i pancreas. Histologisk er der i ni ud af ti tilfælde tale om duktales karcinomer [4].

Operation for pancreascancer har traditionelt været forbundet med en høj postoperativ morbiditet pga. den ekstensive dissektion og det heraf følgende kirurgiske traume. Ved cancer i caput pancreatis foretages der pankreatikoduodenektomi, også kaldet Whipples operation, som omfatter fjernelse af den distale del af ventriklen, hele duodenum, galdeblære, ekstrahepatiske galdeveje og caput pancreatis, hvorefter der anlægges anastomoser fra pancreas og galdeveje til jejunum samt en anastomose fra ventriklen til jejunum. Ved cancer i cauda pancreatis foretages der distal pancreasresektion, som er et mindre omfattende indgreb, der indebærer resektion af cauda pancreatis og fjernelse af milten – og således ikke nogen anastomoser. I Danmark foretages pancreaskirurgi på fire centre: Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital og Aalborg Universitetshospital.

Da pancreaskirurgi således omfatter større dissektion og tæt relation til centrale karstrukturer samt kritiske og teknisk udfordrende anastomoser, har den minimalt invasive tilgang ikke vundet indpas på samme måde som ved f.eks. kolorektal kirurgi og ventrikelkirurgi, til trods for at de første rapporter med beskrivelse af laparoskopisk pancreaskirurgi blev publiceret for 25 år siden [5-8]. De senere år er der dog publiceret en tiltagende mængde litteratur, der peger på forbedrede resultater efter laparoskopisk og senest robotassisteret pancreaskirurgi (**Figur 1**). I denne artikel beskrives den nuværende status for minimalt invasiv kirurgi til behandling af maligne lidelser i pancreas.

FIGUR 1 / Robotassisteret kirurgi.

KOMPLIKATIONER OG OVERLEVELSE EFTER OPERATION FOR PANCREASCANCER

Komplikationer i forbindelse med pancreaskirurgi er hyppige, men af varierende sværhedsgrader – i nogle serier er der op mod 60% postoperativ morbiditet [9]. Den høje komplikationsrate skyldes flere faktorer, men den primære årsag er organets anatomiske beliggenhed og relationer. Pancreas er placeret retroperitonealt i tæt relation til colon transversum, ventriklen samt nyrer og binyrer, hvilket ofte gør adgangen til organet udfordrende og kræver ekstensiv dissektion. I tillæg har pancreas intim relation til store blodkar (v. mesenterica superior, a. mesenterica superior, v. portae og a. gastroduodenale), og ductus choledochus har et intrapancreatisk forløb med fælles udførselsgang med ductus pancreaticus til duodenum. Sidstnævnte medfører tre separate anastomoser ved pankreatikoduodenektomi, og ved indvækst i v. portae eller v. mesenterica

superior kan resektion af venen også foretages med dertilhørende karanastomose.

Tidlige komplikationer i forbindelse med pancreaskirurgi kan inddeles i vaskulære, sårrelaterede og anastomoserelaterede, hvor sidstnævnte ikke forekommer ved distal pankreatektomi (Tabel 1). Ved distal pancreasresektion er de væsentligste komplikationer relateret til lækage fra pancreasstumpen. Frekvensen af klinisk betydende lækage fra pancreasstumpen varierer mellem 30% og 60%, stort set uafhængigt af om stumpen staples eller håndsys, og om stumpen patches [10, 11]. De vaskulære komplikationer inkluderer postoperativ intraabdominal blødning, pseudoaneurisme på a. gastroduodenale og stenose/trombose relateret til veneresektion. Lækage fra enten pankreatiko- eller hepatikojejunostomien forekommer i varierende grad og kan oftest forsørges med enten et transabdominalt eller perkutant transhepatisk dræn, mens lækage fra den gastrojejunale anastomose oftest medfører operativ intervention. Sårrelaterede komplikationer adskiller sig i store træk ikke fra øvrige intraabdominale procedurer. Den samlede reoperationsrate efter pancreaskirurgi estimeres til ca. 5% [9].

TABEL 1 / Vigtigste kirurgiske komplikationer efter pancreaskirurgi.

Vaskulære

Intraabdominal blødning

Arterielt pseudoaneurisme

Venøs trombose/stenose (ved veneresektion)

Lækage

Distal pancreasresektion

Lækage af pancreassaft fra pancreasstump

Pankreatikoduodenektomi

Lækage af pancreassaft fra pankreatikojejunostomi

Lækage af galde fra hepatikojejunostomi

Lækage fra gastrojejunostomi

Sårrelaterede

Sårinfektion

Fascieruptur

Langtidsoverlevelsen efter pancreaskirurgi på malign baggrund er lav sammenlignet med langtidsoverlevelsen efter cancer i det øvrige abdomen og er afhængig af tumorstadiet, lymfeknudestatus, komorbiditet m.m. Kirurgisk er R0/R1-resektion essentielt, og i disse tilfælde er medianoverlevelsen omkring to år [12]. Tiden til adjuverende terapi spiller også en væsentlig rolle, hvorfor postoperative kirurgiske komplikationer kan påvirke langtidsoverlevelsen signifikant.

LAPAROSKOPISK VERSUS ÅBEN PANCREASKIRURGI

Pankreatikoduodenektomi

Der foreligger i alt tre randomiserede studier af laparoskopisk versus åben pankreatikoduodenektomi publiceret i henholdsvis 2017, 2018 og 2019 (Tabel 2) [13-15]. I PLOT-studiet inkluderedes periampullære maligne tumorer, mens der i PADULAP- og LEOPARD-2-studierne blev inkluderet både benigne, præmaligne og maligne tumorer. Opsigtsvækkende er det, at LEOPARD-2-studiet blev afsluttet før tid, da en interimanalyse viste øget postoperativ mortalitet i gruppen af patienter, der blev opereret laparoskopisk (fem ud af 50 laparoskopisk opererede versus en ud af 49 åbent opererede). I tillæg til ovenstående er forfatterne af indeværende artikel bekendt med i hvert fald yderligere et randomiseret belgisk studie, hvor man sammenlignede åben og minimalt invasiv pankreatikoduodenektomi. Dette studie blev påbegyndt i 2012, men af uvisse årsager afsluttet før tid i 2014 (clinicaltrials.gov NCT01712971).

TABEL 2 / Publicerede randomiserede data sammenlignende åben og minimalt invasiv pankreatikoduodenektomi [13-15].

	Studie, år		
	PLOT, 2017	PADULAP, 2018	LEOPARD-2, 2019
Randomiserede/allokerede til behandling, n	105/99	66/61	64/64
Knivtid	Længere ved minimalt invasiv	Længere ved minimalt invasiv	Længere ved minimalt invasiv
R0-resektion	Ingen forskel	Ingen forskel	Ingen forskel
Reoperation	Ingen forskel	Hyppigere efter åben	Ingen forskel
Tid til udskrivelse ^a	Kortere ved minimalt invasiv	Kortere ved minimalt invasiv	Ingen forskel
90-dagesmortalitet	Ingen forskel	Ingen forskel	Ingen forskel men tendens mod højere mortalitet ved minimalt invasiv

a) Tiden til udskrivelse efter minimalt invasiv pankreatikoduodenektomi i PLOT- og PADULAP-studiet blev sænket til et niveau svarende til tiden til udskrivelse efter åben pankreatikoduodenektomi i Danmark og er således ikke direkte sammenlignelig med danske forhold.

Øvrige outcomes for de tre randomiserede studier er opsummeret i en nyligt publiceret metaanalyse, hvori man fandt sammenlignelige rater af postoperativ mortalitet og komplikationer generelt og mere specifikt ingen forskel i lækage af hverken pancreassaft eller galde [16]. Blodtabet ved laparoskopisk kirurgi var i gennemsnit 151 ml mindre end ved åben kirurgi, mens knivtiden var forøget med gennemsnitligt 95 minutter ved laparoskopisk adgang. Forekomsten af sårinfektioner var lige akkurat ikke statistisk signifikant nedsat efter laparoskopisk kirurgi.

I en metaanalyse af udelukkende retrospektive kohortestudier, hvor man sammenlignede laparoskopisk og åben adgang ved operation for ductale adenokarcinomer i pancreas fandt man lignende resultater [17]. I alt otte studier med 15.278 patienter blev inddraget, og her var laparoskopisk pankreatikoduodenektomi forbundet med flere høstede lymfeknuder, et reduceret intraoperativt blodtab og kortere tid til udskrivelse end åben adgang. Langtidsoverlevelse, R0-resektion og forekomsten af pancreasfistler var ikke forskellig for de to adgange.

Distal pancreasresektion

Der foreligger blot et enkelt randomiseret studie, hvor man sammenligner laparoskopisk og åben distal pancreasresektion med det primære formål at undersøge tiden til funktionel rekonvalescens. I LEOPARD-studiet, der var et multicenterstudie udgået fra Holland, inkluderede man 108 patienter og fandt, at tiden til funktionel rekonvalescens var signifikant nedsat efter laparoskopisk operation (median fire versus seks dage) [18]. Ligesom i studierne af pankreatikoduodenektomi var knivtiden længere og blodtabet mindre efter

laparoskopisk distal pankreatektomi, mens der ikke var forskel på onkologiske parametre eller postoperative komplikationer. I studiet undersøgte man også livskvaliteten i de første 90 postoperative dage, og her scorede patienter, der var opereret laparoskopisk, signifikant højere end dem, der var opereret åbent. I et opfølgende studie til LEOPARD påviste man, at der efter et år ikke var signifikant forskel på hverken livskvalitet eller hospitalsrelaterede omkostninger, til trods for den hurtigere rekonvalescens og udskrivelse [19].

I en opsummerende metaanalyse af retrospektive studier af laparoskopisk og åben distal pankreatektomi (4.829 patienter) fandt man ingen forskel i tre- og femårsoverlevelse, mens raten af positive resektionsrande var mindst efter laparoskopisk operation [20]. I tillæg var der efter laparoskopi et reduceret intraoperativt blodtab, færre postoperative komplikationer, kortere tid til udskrivelse og en reduceret postoperativ mortalitet. Disse resultater må dog fortolkes med forsigtighed, da der i de retrospektive studier ofte er inkluderet en høj grad af selektionsbias i forbindelse med implementering af en ny operativ adgang. Det er af flere blevet foreslået, at laparoskopisk distal pankreatektomi medfører bedre muligheder for bevaring af milten pga. en bedre visualisering af karstrukturer [21]. Hvorvidt dette er tilfældet, er stadig uvist.

I et nyligt publiceret britisk retrospektivt studie undersøgte man i to tidsperioder implementeringen af laparoskopisk distal pankreasresektion på 11 hospitaler (og sammenlignede altså ikke med åben kirurgi) og fandt, at stigende erfaring med laparoskopiske indgreb medførte reduceret behov for blodtransfusion og indlæggelse på intensivafsnit samt en nedsat tid til udskrivelse [22]. Ligeledes fandt man, at der efter 30 procedurer var en reduceret rate af 30-dageskomplikationer.

ROBOTASSISTERET PANCREASKIRURGI

Pankreatikoduodenektomi

Der foreligger få studier af robotassisteret pankreatikoduodenektomi. I en enkelt nyligt publiceret metaanalyse fandt man, at robotassisteret adgang førte til bedre outcomes end andre minimalt invasive adgange, hvilket var baseret på en netværksanalyse, hvori alle outcomes var poolede og sammenlignet mht. sikkerhed og effektivitet [23]. Et amerikansk nationalt retrospektivt kohortestudie har vist, at der efter multivariabel regressionsanalyse ikke er forskel på risikoen for postoperative komplikationer ved laparoskopisk og robotassisteret pankreatikoduodenektomi [24].

Distal pancreasresektion

Som ved pankreatikoduodenektomi findes der ikke endnu ingen randomiserede studier af robotassisteret distal pancreasresektion. Der er dog publiceret flere metaanalyser, hvor man har inkluderet retrospektive kohortestudier, og her har man samstemmende fundet, at robotassisteret adgang er associeret til reduceret tid til udskrivelse og en højere grad af miltbevaring samtidig med en forlænget knivtid [25, 26]. I disse studier er der ikke fundet forskel i forekomsten af postoperative komplikationer, mortalitet eller onkologiske outcomes. Særligt ved distal pankreatektomi (det mindste af indgrebene) er det debatteret, om robotassisteret sammenlignet med laparoskopisk adgang kan retfærdiggøres økonomisk [27]. Solide data vedrørende dette aspekt er på nuværende tidspunkt en mangelvare.

STATUS I DANMARK

I Danmark er man for nylig begyndt at foretage distale pancreasresektioner minimalt invasivt (laparoskopi og robot) i flere centre. Der er endnu ikke publiceret data om resultaterne af disse resektioner. Der er endnu ikke udført pankreatikoduodenektomi eller total pankreatektomi minimalt invasivt i Danmark. I de gældende retningslinjer fra Dansk Pancreas Cancer Gruppe gives der ikke anbefalinger vedrørende minimalt invasiv

pancreaskirurgi, ligesom emnet ikke berøres i den seneste årsrapport [2, 28].

KONKLUSION

Opsummerende peger den aktuelle litteratur på, at minimalt invasiv pancreaskirurgi for maligne tumorer (men også for benigne og præmaligne) ikke er inferior sammenlignet med åben resektion, men ser ud til at give en gevinst for patienter i den tidlige postoperative fase efter distal pankreatektomi. Robotassisteret pancreasresektion er endnu for sparsomt undersøgt, til at der kan drages konklusioner, men tidlige rapporter giver indtryk af en potentiel fordel ved denne tilgang. Omhyggelig patientselektion og et tiltagende erfaringsgrundlag bør føre til øget implementering af minimalt invasiv pancreaskirurgi i Danmark i fremtiden.

KORRESPONDANCE: *Kristian Kiim Jensen*. E-mail: mail@kristiankiim.dk

ANTAGET: 11. august 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. september 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Minimally invasive surgery for malignant diseases in pancreas

Kristian K. Jensen, Paul S. Krohn, Jan H. Storkholm & Stefan K. Burgdorf

Ugeskr Læger 2020;182:V12190694

Unlike most other abdominal procedures, pancreatic resection for malignant tumours is still predominantly performed as open surgery. However, recent published randomised trials suggest that a laparoscopic approach is safe and may offer advantages in the early postoperative period. Likewise, early reports of robot-assisted pancreatic resection suggest advantages. This review describes the current status of minimally invasive pancreatic surgery for malignant tumours, including both laparoscopic and robot-assisted approaches for pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy.

LITTERATUR

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol* 2019;10:10-27.
2. Dansk Pancreas Cancer Gruppe. Nationale retningslinjer, kapitel 1. <http://dpcg.gicancer.dk/Content/Files/Billeder/Retningslinjer/2015 - Kap. 1 - Incidens ætiologi - 10.09.15.pdf> (24. sep 2019).
3. Dansk Pancreas Cancer Gruppe. Årsrapport DPCG 2018. https://www.sundhed.dk/content/cms/65/38265_aarsrapport-20172018-dansk-pancreas-cancer-database.pdf (24. sep 2019).
4. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018;24:4846-61.
5. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994;8:408-10.
6. Adam MA, Choudhury K, Dinan MA et al. Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for cancer: practice patterns and short-term outcomes among 7061 patients. *Ann Surg* 2015;262:372-7.
7. Brown KGM, Solomon MJ, Mahon K et al. Management of colorectal cancer. *BMJ* 2019;366:l4561.
8. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD011389.

9. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications. *J Gastrointest Surg* 2003;7:209-19.
10. Kawaida H, Kono H, Hosomura N et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol* 2019;25:3722-37.
11. Nakamura M, Wakabayashi G, Miyasaka Y et al. Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:731-6.
12. 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.
13. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg* 2017;104:1443-50.
14. Poves I, Burdío F, Morató O et al. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial. *Ann Surg* 2018;268:731-9.
15. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:199-207.
16. Ausania F, Landi F, Martínez-Pérez A et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2019;21:1613-20.
17. Jiang YL, Zhang RC, Zhou YC. Comparison of overall survival and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19:781.
18. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD). *Ann Surg* 2019;269:2-9.
19. van Hilst J, Strating EA, de Rooij T et al. Costs and quality of life in a randomized trial comparing minimally invasive and open distal pancreatectomy (LEOPARD trial). *Br J Surg* 2019;106:910-21.
20. Yang DJ, Xiong JJ, Lu HM et al. The oncological safety in minimally invasive versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:1159.
21. Park AE, Heniford BT. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg* 2002;236:149-58.
22. Lof S, Moekotte AL, Al-Sarireh B et al. Multicentre observational cohort study of implementation and outcomes of laparoscopic distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2019;106:1657-65.
23. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G et al. Minimally invasive pancreaticoduodenectomy: what is the best "choice"? *World J Surg* 2018;42:788-805.
24. Nassour I, Wang SC, Porembka MR et al. Robotic versus laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a NSQIP analysis. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1784-92.
25. Niu X, Yu B, Yao L et al. Comparison of surgical outcomes of robot-assisted laparoscopic distal pancreatectomy versus laparoscopic and open resections: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2019;42:32-45.
26. Zhou JY, Xin C, Mou YP et al. Robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy: a meta-analysis of short-term outcomes. *PLoS One* 2016;11:e0151189.
27. Waters JA, Canal DF, Wiebke EA et al. Robotic distal pancreatectomy: cost effective? *Surgery* 2010;148:814-23.
28. Dansk Pancreas Cancer Gruppe. DPCG Årsrapport 2018. http://www.dmccg.dk/siteassets/arsberetninger-og-udgivelser/arsberetninger/2018/dpcg-2018-arsberetning_final.pdf (20. okt 2019).