

Súčasný trendy chirurgickej liečby karcinómu pankreasu

MUDr. Miroslav Tomáš, MUDr. Jana Pavlendová, MUDr. Jozef Dolník, MUDr. Robert Duchoň, PhD.,
doc. MUDr. Daniel Pindák, PhD., prof. MUDr. Juraj Pechan, CSc.

Klinika chirurgickej onkológie SZU, NOÚ, Bratislava

Karcinóm pankreasu je agresívne ochorenie s veľmi nepriaznivou prognózou. Celkové 5-ročné prežívanie je v literatúre udávané menej ako 5 %. V súčasnosti je základom liečby karcinómu pankreasu chirurgická kuratívna R0 resekcia, ktorá predstavuje jedinú potenciálnu možnosť vyliečenia. Vzhľadom na neustále zlepšovanie chirurgickej techniky a perioperačnej starostlivosti resekcie pankreasu predstavujú bezpečné operačné postupy s nízkou mierou mortality a morbidita, a to hlavne v rukách skúsených chirurgov v špecializovaných centrách. S cieľom zlepšiť dlhodobé prežívanie pacientov boli navrhnuté extenzívne (radikálne) chirurgické postupy, a to najmä v prípade hranične resekabilných karcinómov pankreasu ako rozšírená disekcia lymfatických uzlín, cievna resekcia, multiviscerálna resekcia a operácie pre recidivujúci karcinóm. Venózne resekcie zahŕňajúce resekciu *vena portae* a *vena mesenterica superior* sú v súčasnosti plne akceptované, zatiaľ čo arteriálne resekcie nemožno štandardne odporučiť a mali by sa vykonávať len v indikáciách u vybraných pacientov.

Kľúčové slová: karcinóm, pankreas, kuratívna resekcia, chirurgická liečba.

Current trends in the surgical treatment of pancreatic cancer

Pancreatic cancer is an aggressive disease with an overall 5-year survival rate of less than 5 %. Up to date, surgical curative R0 resection represents the basis of treatment for pancreatic cancer and remains the only chance for cure. Due to continuous improvements in surgical techniques and perioperative care, pancreatic resections have evolved into safe surgical procedures with low mortality and acceptable morbidity rates for experienced surgeons in high-volume centers. Recently, especially in the case of borderline resectable pancreatic cancer, more extensive approaches including extended lymphadenectomy, vascular resection, surgery for recurrent cancer, and multivisceral resections have been suggested to improve long-term outcome. Venous resections, including the portal and superior mesenteric vein during these procedures are well accepted, while resection of arterial vessels, metastases or recurrent disease are not considered as standard procedures and should therefore only be performed for special indications and in selected patients.

Key words: carcinoma, pancreas, curative resection, surgical treatment.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(5): 291–296

Úvod

Karcinóm pankreasu predstavuje jednu z najagresívnejších malignít s vysokou mierou mortality napriek pokrokom v chirurgickej a systémovej liečbe. Veľmi nepriaznivú prognózu jedného z najzhubnejších nádorov tráviaceho traktu determinuje aj fakt, že hodnoty incidencie sa takmer rovnajú hodnotám mortality (1). Autori Jemal at al. (2) referovali, že karcinómu pankreasu patrí štvrté miesto v počte úmrtí v USA v posledných dostupných štatistických údajoch. Chirurgická kompletná resekcia predstavuje aj v súčasnosti jedinú potenciálne kuratívnu liečebnú modalitu, čo potvrdzuje aj fakt, že miera 5-ročného prežívania po radikálnej pankreatektómii sa blíži k 25 % (3). V prípade nálezu lokalizovaného ochorenia v čase stanovenia diagnózy je 5-ročné prežívanie udávané > 20 %, kým pri pokročilom ochorení je medián prežívania 6 – 10 mesiacov, avšak bez liečby len 3 – 5 mesiacov (4).

Epidemiológia a incidencia karcinómu pankreasu

Podľa dostupných údajov Národného onkologického registra zhubný nádor pankrea-

su je na Slovensku ôsmou najčastejšou malignitou, tretím najčastejším nádorovým ochorením gastrointestinálneho traktu u mužov i žien. V incidencii sa za posledné obdobie zaznamenal výrazný nárast (1). Vo svetovom meradle incidencia karcinómu pankreasu predstavuje dvanásty najčastejší typ malignej entity. V roku 2012 bolo zaznamenaných spolu 338-tisíc nových prípadov. Pri porovnávaní výskytu a mortality karcinómov pankreasu v Slovenskej republike s ostatnými krajinami sveta patrí Slovensko po Českej republike na druhé miesto vo vekovo štandardizovanej incidencii na 100 000 obyvateľov (5).

Klasifikácia adenokarcinómu pankreasu podľa resekability

Presný predoperačný staging a určenie resekabilného štádia ochorenia pomocou komplexných zobrazovacích modalít determinuje základnú podmienku chirurgickej intervencie. V bežnej praxi je najčastejšie v posúdení resekability využívaný TNM systém klasifikácie karcinómu pankreasu podľa American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/

UICC). Z celkového počtu malignít pankreasu je asi len 20 % pacientov zachytených v potenciálne kuratívnom štádiu, vzhľadom na čo je potrebná jednotná TNM klasifikácia vyhovujúca klinickým a patologickým kritériám. Aktuálna siedma revízia TNM klasifikácie prijatá American Joint Committee on Cancer (AJCC) v roku 2010 definuje kategóriu T- na základe veľkosti a rozsahu primárneho tumoru, štádium N- na základe prítomnosti, respektíve neprítomnosti metastatického postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a kategóriu M- na podklade prítomnosti vzdialených metastáz. Dôležitou zmenou oproti skorším klasifikáciám je pevné začlenenie predoperačného rádiologického hodnotenia ako základu klasifikácie bez nutnosti chirurgickej explorácie. Nemenná ostáva klasifikácia štádia T3 ako resekabilného bez postihnutia *arteria mesenterica superior* a *truncus coeliacus* oproti T4 štádiu (tabuľka).

V súčasnosti indikácia chirurgickej intervencie je určená na základe medzinárodných odporúčaní National Comprehensive Cancer Network (NCCN) s rozdelením pacientov do štyroch skupín na lokálne resekabilný nádor pankreasu, hranične

resekabilný nádor, lokálne pokročilý – neresekabilný a metastatické štádium. Dosiahnutie radikálnej resekcie (R0) vrátane histopatologického dôkazu negatívnych resekčných okrajov je základnou požiadavkou chirurgickej intervencie.

Lokálne resekabilný tumor pankreasu:

- bez vzdialených metastáz
- bez postihnutia *vena mesenterica superior* (VMS) a *vena portae* (VP) zobrazovacími metódami (kontakt, deformácia, trombus)
- bez prerastania do tuku v okolí *truncus coeliacus* (TC), *arteria hepatica communis* (AHC) a *arteria mesenterica superior* (AMS)

Hranične resekabilný tumor pankreasu:

- bez vzdialených metastáz
- zavzatie vén s deformovaním steny alebo zúžením lúmenu, opuzdrením alebo oklúziou VMS a VP tumoróznym trombom, ale v úseku, ktorý je možné resekovat' a následne rekonštruovať (graftovať)
- zavzatie *arteria gastroduodenalis*, krátkeho úseku *arteria hepatica communis*, ale bez postihnutia *truncus coeliacus*
- prerastanie AMS tumorom, ale nie viac ako 180 stupňov cirkumferencie steny

Lokálne pokročilý – neresekabilný tumor pankreasu:

Lokalizácia: hlava pankreasu

- AMS so zavzatím viac ako 180 stupňov obvodu, aj bez postihnutia *truncus coeliacus*
- oklúzia VMS a VP, ktoré nie je možné rekonštruovať
- prerastanie na *aortu* alebo *venu cava inferior*

Lokalizácia: telo pankreasu

- AMS alebo TC so zavzatím viac ako 180 stupňov cirkumferencie ciev
- oklúzia VMS a VP, ktoré nie je možné rekonštruovať
- prerastanie na *aortu*

Lokalizácia: chvost pankreasu

- oklúzia VMS a VP, ktoré nie je možné rekonštruovať

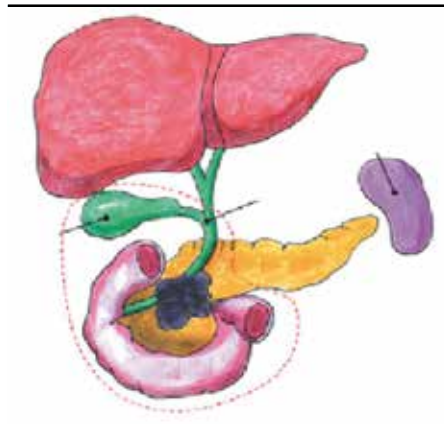
nodálny status

- metastatické postihnutie lymfatických uzlín mimo oblasti lokoregionálnych lymfatických uzlín (vzdialené lymfatické uzliny – napríklad paraaortálne lymfatické uzliny) by malo byť kritériom neresekability adenokarcinómu pankreasu z dôvodu pokročilého ochorenia.

Tabuľka . TNM klasifikácia karcinómu pankreasu (31)

Primárny tumor (T)		Regionálne lymfatické uzliny (N)		Vzdialené metastázy (M)	
Tx	Primárny nádor nemožno hodnotiť	Nx	Lymfatické uzliny nemožno hodnotiť	M0	Bez vzdialených metastáz
T0	Bez prítomnosti primárneho nádoru	N0	Lymfatické uzliny nie sú postihnuté	M1	Prítomné vzdialené metastázy
Tis	Carcinoma in situ	N1	Lymfatické uzliny sú postihnuté metastázami		
T1	Nádor ohraničený na pankreas ≤ 2 cm				
T2	Nádor ohraničený na pankreas > 2 cm				
T3	Nádor presahuje pankreas bez infiltrácie AMS, <i>truncus coeliacus</i>				
T4	Nádor presahuje pankreas, infiltrácia AMS, <i>truncus coeliacus</i> (neresekabilný tumor)				

Obrázok 1. Schematické znázornenie proximálnej pankreatoduodenektómie podľa Whippleho (<http://www.londonlivercentre.co.uk/pancreatic-cancer/treatments-for-pancreatic-cancer>)



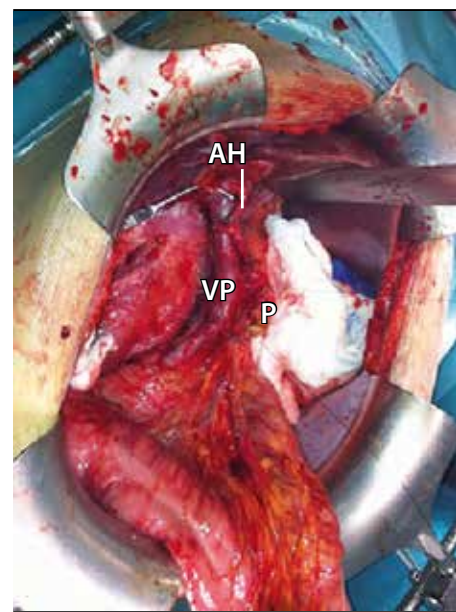
Metastatický pokročilý tumor pankreasu:

- prítomné vzdialené metastázy (6)

Postavenie chirurgickej liečby karcinómu pankreasu

Základným pilierom multidisciplinárneho terapeutického prístupu, podstatou ktorého je kompletná radikálna kuratívna R0 resekcia poskytujúca jedinou šancu na vyliečenie, respektíve významné zlepšenie celkového prežívania pacienta, je chirurg. Chirurgické odstránenie nádoru s negatívnym histopatologickým vyšetrením resekčných okrajov je základom kuratívnej liečby. Chirurgia pankreasu sa vo všeobecnosti považuje za technicky mimoriadne náročnú oblasť abdominálnej chirurgie. Lokalizácia neoplasu v pankrease determinuje typ chirurgického výkonu. Najčastejšia lokalizácia malígnych tumorov je v hlave pankreasu. Vzhľadom na to je najčastejšie realizovaný chirurgický výkon proximálna (cefalická) pankreatoduodenektómia (PDE) a jej rôzne modifikácie. Ďalej nasleduje distálna pankreatektómia (DP) v kombinácii so splenektómiou pre nádory tela a chvosta pankreasu či v súčasnosti čoraz viac preferovaná metóda pri karcinómoch tela a chvosta pankrea-

Obrázok 2. Stav po cefalickej duodenopankreatektómii



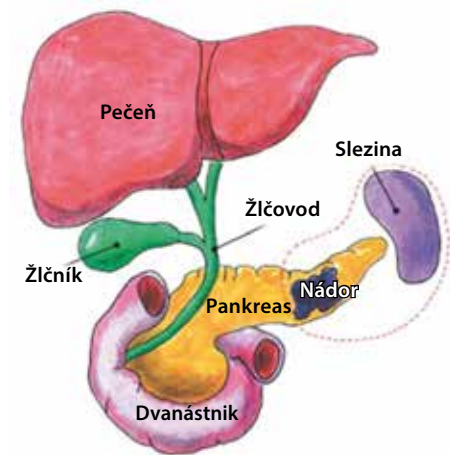
Vysvetlivky: P – kýpeť tela pankreasu, VP – Vena portae, AH – artéria hepatica

tu označovaná ako radikálna antegrádna modálna pankreatosplenektómia (RAMPS – Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy), prípadne Childova subtotalná pankreatektómia a nakoniec totálna pankreatektómia (TP), a to hlavne pri multicentrických karcinómoch.

Rozdelenie resekčných výkonov podľa lokalizácie karcinómu pankreasu

Pankreatoduodenektómia (PDE) podľa Whippleho (obrázky 1, 2) – sa považuje za štandard v liečbe karcinómu hlavy pankreasu a periampulárnych tumorov, pričom mortalita tohto výkonu sa pohybuje v rozpätí od 0,7 % – 3 % a s morbiditou 36 % – 41 % v štatistikách (high-volume centier). Z pohľadu 5-ročného prežívania, ktoré je v rozpätí od 5 – 20 %, výsledky nie sú veľmi povzbudzujúce (7). Samotnú operáciu možno rozdeliť do troch fáz: exploratívna, resekčná a rekonštrukčná. Pri karcinóme hlavy pankreasu je rozhodujúca veľkosť lézie a vzťah

Obrázok 3. Schematické znázornenie distálnej pankreatektómie (<http://www.londonlivercentre.co.uk/pancreatic-cancer/treatments-for-pancreatic-cancer>)

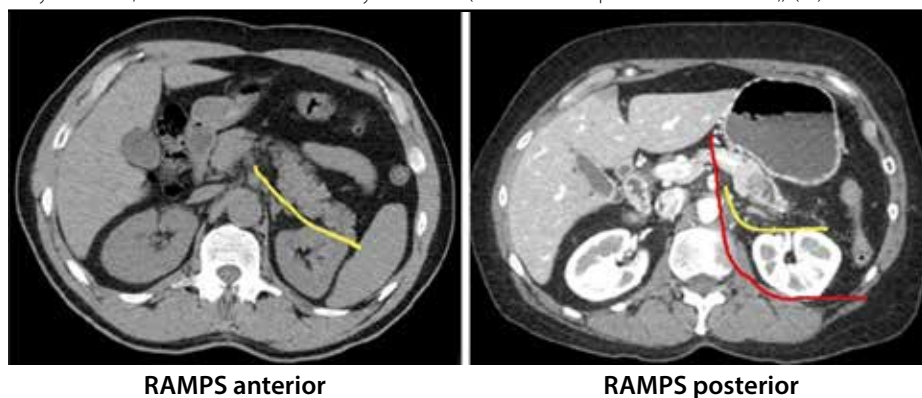


k dôležitým okolitým štruktúram ako *vena portae*, *vena mesenterica superior*, aj vzťah k *truncus coeliacus* a k *arteria mesenterica superior* či aberantné anatomicke variácie *arteria hepatica dextra* z *arteria mesenterica superior*. Druhá fáza zahŕňa en-bloc resekciu hlavy pankreasu, duodena, distálnej tretiny žalúdka, žľazových ciest a cholecystektómiu (obrázok 1).

Súčasťou PDE je aj regionálna lymfadenektómia a nedoriešenou otázkou pri tomto výkone zostáva radikálnosť, ktorá je problematická najmä v oblasti retroperitoneálneho priestoru pankreasu (retroportálna lamina), tkaniva v laterálnej časti od *arteria mesenterica superior*. Nádorová infiltrácia v tejto oblasti, či už lymfatických ciev, alebo spojivového tkaniva, môže presahovať makroskopický resekčný okraj a tým sa stať miestom lokálnej recidívy ochorenia (8).

Pylorus zachovná pankreatoduodenektómia (PPPD) – modifikácia proximálnej pankreatoduodenektómie podľa Traversa a Longmireho sa realizuje v podobe zachovania celého žalúdka a resekcia sa vykonáva 2 cm za pylorom. V metaanalýze Cochrane databázy zahŕňajúcej päť klinických štúdií, ktoré porovnávali pylorus zachovnú pankreatoduodenektómiu s klasickou Whippleho operáciou, neboli konštatované významné rozdiely v miere perioperačnej mortality, morbidita a dlhodobého prežitia. Pri analýze podskupiny s definovaním oneskoreného vyprázdňovania žalúdka došlo k nárastu výskytu oneskoreného vyprázdňovania žalúdka v skupine pacientov po pylorus zachovnej pankreatoduodenektómii. Celkovo nie sú výsledky jednoznačné v prospech alebo neprospech pylorus zachovnej pankreatoduodenektómie a sú predmetom ďalšieho výskumu (9). Niektorí autori odporúčajú pylorus zachovnú

Obrázok 4. Radikálna antegrádna modulárna pankreatosplenektómia (RAMPS). RAMPS posterior možno realizovať v dvoch modalitách podľa rozsahu primárneho nádoru /RAMPS posterior: žltou čiarou označený variant A, červenou čiarou označený variant B/ (modifikované podľa Trottman et al.) (19)



pankreatoduodenektómiu pre lepšiu toleranciu k pooperačnej chemoterapii (10).

Distálna pankreatektómia (DP) (obrázok 3) – malígne tumory tela a chvosta pankreasu sa tradične považujú za ochorenia so zlou prognózou, pre latentné šírenie do okolitých orgánov, bez špecifických symptómov v čase diagnózy. Pre tieto lézie je charakteristická nízka resekabilita v čase diagnózy, iba 10 – 12 %, avšak chirurgická liečba je jedinou možnou liečbou pre pacientov s týmto ochorením (11).

Resekčným výkonom je možné riešiť len 10 – 21 % pacientov s týmto ochorením. Karcinóm v tejto lokalite sa chirurgicky najčastejšie odstraňuje distálnou alebo subtotalnou pankreatektómiou, obvyčajne kombinovanou so splenektómiou. Na dosiahnutie R0 resekcie je často nutný multiviscerálny výkon. Napriek tomu mortalita po distálnych pankreatektómiách sa pohybuje pod 1 %. Princíp štandardnej distálnej pankreatektómie spočíva v resekcii tela a/alebo chvosta pankreasu so splenektómiou a lokoregionálnou lymfadenektómiou. V prípade nutnosti resekcia zahŕňa aj resekciu Gerotovej fascie a časť *mesocolon transversum*.

V nedávnom období boli publikované práce, ktoré v záujme dosiahnutia lepšej kontroly resekčných okrajov a dôkladnej lymfadenektómie navrhli chirurgickú techniku resekcie pri tumoroch tela a chvosta pankreasu s názvom radikálna antegrádna modulárna pankreatosplenektómia (RAMPS – Radical Antegrade Modular Pancreatospnectomy) (12). V uvedených prácach bola dokázaná bezpečnosť tejto modifikovanej techniky resekcie pri tumoroch tela a chvosta pankreasu, a to bez rozdielu krvných strát, dĺžky operačného času, výskytu pooperačných komplikácií ako aj perioperačnej morbidita a mortality (13). Nedávno publikovaná klinická štúdia od talianskych autorov, ktorá porovnávala výhody RAMPS v porovnaní

s konvenčnou distálnou splenopankreatektómiou, jednoznačne konštatovala výhodu danej chirurgickej metódy pri dosiahnutí kuratívnej R0 resekcie najmä v oblasti retroperitoneálneho resekčného okraja a radikálnej regionálnej lymfadenektómie (14). Skupina kórejských autorov vo svojej práci, ktorú publikovali v roku 2014, porovnávala chirurgické výsledky RAMPS metódy v porovnaní s konvenčnou distálnou splenopankreatektómiou. Autori potvrdili závery už publikovaných štúdií, že radikálna antegrádna modulárna pankreatosplenektómia je spojená s lepšou kontrolou resekčných okrajov a radikálnou regionálnou lymfadenektómiou v zmysle kuratívnej R0 resekcie pri porovnaní s konvenčnou chirurgickou metódou. Počet odstránených lymfatických uzlín bol v predmetnej štúdii signifikantne vyšší v skupine pacientov s RAMPS (medián 14 vs. 9, $p < 0,05$) ako v kontrolnej skupine. Zároveň autori konštatujú, že napriek lepšej lokálnej kontrole metóda RAMPS v multivariantnej analýze nedosiahla zlepšenie celkového prežitia pri porovnaní pacientov s radikálnou resekciou pri konvenčnej distálnej splenopankreatektómii. V štúdii boli identifikované prognosticky negatívne rizikové faktory spojené so zhoršením celkového prežitia, a to non-radikálna resekcia (R1 a R2 status) a absencia adjuvantnej rádioterapie (15).

RAMPS sa vykonáva v troch variantoch v závislosti od rozsahu primárneho tumoru (obrázok 4).

Centrálna pankreatektómia (CP) – známa aj ako segmentálna alebo stredná pankreatektómia, bola navrhnutá ako alternatíva u pacientov s malým benígnym alebo low-grade malígnym tumorom. Aplikácia tejto techniky pri duktálnom adenokarcinóme sa štandardne neodporúča, najmä pre biologicky agresívnejší charakter tohto ochorenia (11).

Totálna pankreatektómia (TP) – v súčasnosti sú platné štyri základné indikácie:

1. Intraduktálna papilárna mucinóza neoplázia (IPMN) v hlavnom dukte v kombinácii s rizikovými faktormi (high-risk stigmata), a to novovzniknutý obštrukčný ikterus u pacientov s cystickou léziou hlavy pankreasu, rastová progresia solídnej zložky a dilatácia hlavného pankreatického ductu na viac ako 10 mm (16).

2. Resekcia pravej strany pankreasu, kde nemožno považovať anastomózu za bezpečnú

3. Resekcia pravej časti pankreasu s pozitívnou resekčnou líniou

4. Profylaktická totálna pankreatektómia, pre vysoké riziko karcinómu pri hereditárnych syndrómoch a niektorí autori indikujú tento výkon aj v prípade arteriálnej resekcie s náhradou (17).

Rozsah lymfadenektómie

Okrem kompletného odstránenia primárneho tumoru pankreasu v prípade malignity je nevyhnutnou súčasťou resekčného výkonu aj odstránenie regionálnych lymfatických uzlín (LU). V metaanalýze autorov Michalski et al. (18) z roku 2007 neboli dokázané štatisticky významné rozdiely v dlhodobom prežívaní pacientov po rozšírenej lymfadenektómii oproti štandardnej lymfadenektómii, ale bola zistená zvýšená morbidita v skupine s rozšírenou lymfadenektómiou, ktorá súvisela s hnačkou a oneskoreným vyprázdňovaním žalúdka. V ďalšom priebehu bolo publikovaných množstvo klinických štúdií so zameraním na radikálnu lymfadenektómiu. Výsledky metaanalýzy klinických štúdií porovnávajúcich rozsah lymfadenektómie potvrdili, že radikálny prístup nemá jednoznačný benefit na celkové prežívanie pacientov a je spojený s vyššou mierou perioperačnej morbidity. V súčasnosti je preto ako pevná súčasť proximálnej pankreatoduodenektómie odporúčaná štandardná lymfadenektómia (19). Naopak, autori Strobel et al. (20) v nedávno publikovanej klinickej štúdii na skupine 811 pacientov po resekcii pre duktálny adenokarcinóm pankreasu dokázali, že jednoznačným prediktívnym prognostickým faktorom je status lymfatických uzlín a grading tumoru s jednoznačným vplyvom na celkové prežívanie. Autori konštatujú diskrepanciu medzi klasifikáciami TNM a AJCC a prognostickým určením prežitia v zmysle, že na základe všeobecného statusu N0 a N1 nie je možné presne predpovedať prognózu. Táto štúdia ukazuje, že na základe vysokého počtu vyšetrených LU je počet pozitívnych lymfatických uzlín (PLN) lepší prediktor ako pomer lymfatických uzlín (LNR) a umožňuje rozlíšiť niekoľko N-kategórií, ktoré zlepšujú

prognostickú presnosť. V záujme zvýšenia prognostickej presnosti pozitívneho nodálneho stavu (PLN) boli porovnávané parametre vyšetrených lymfatických uzlín (ELN), počet pozitívnych uzlín (PLN) a pomer lymfatických uzlín (pomer LNR). Záverom bolo dokázané, že len počet PLN bol potvrdený ako silný nezávislý prediktor prežitia, na rozdiel od počtu vyšetrených lymfatických uzlín (ELN) a pomeru lymfatických uzlín (LNR). Medián prežitia u pacientov iba s jednou metastaticky infiltrovanou lymfatickou uzlinou a dobre diferencovaným karcinómom bol 21,8 mesiaca a porovnateľný s mediánom prežitia v N0 stave (23,9 mesiaca). S rastúcim počtom metastaticky postihnutých lymfatických uzlín sa medián prežitia signifikantne znižoval (2-7 PLN: 10,8 mesiaca, ≥ 8 PLN: 12,2 mesiaca, $p < 0,0001$).

Princípy kuratívnej resekcie karcinómu pankreasu

V záujme dosiahnutia kuratívnej resekcie pankreasu s negatívnymi histopatologickými resekčnými okrajmi bolo navrhnutých niekoľko možností chirurgickej techniky pri resekcii pankreasu. Základným cieľom je prísne dodržiavanie onkochirurgického princípu v zmysle „no touch“ techniky, čo znamená kompletné odstránenie primárneho tumoru a regionálnej lymfatickej drenáže en block. Konceptu onkologickej radikality v chirurgii pankreasu v zmysle „no touch“ techniky rozpracovali japonskí autori, ktorí primárne indikovali en-bloc resekciu tumoru s cievnou resekciou pri suspekcií na infiltráciu. V súčasnosti je pri proximálnej pankreatoduodenektómii etablovaných niekoľko nových princípov chirurgickej techniky s cieľom zvýšenia počtu kuratívnych R0 resekcii s ovplyvnením celkového prežitia pacientov s karcinómom hlavy pankreasu. Hlavným cieľom je kompletné radikálne odstránenie mezopankreasu, t. j. odstránenie retroportálnej laminy, ktorý je najčastejšou lokalizáciou R1 resekcie. Výhody predmetných chirurgických postupov dokumentujú mnohé publikované klinické štúdie, ktoré referujú o zníženom počte lokálnych recidív a rekurencie ochorenia (21).

Hranične resekabilný karcinóm pankreasu

V posledných desaťročiach zaznamenávame postupný progres v resekabilite karcinómu pankreasu vďaka zlepšujúcej sa chirurgickej technike a zdokonalení perioperačného manažmentu. Vzhľadom na to boli definované kritériá resekability pri karcinómoch pankreasu medzinárodnou skupinou NCCN, ktoré definovali skupinu hranične

resekabilných tumorov pankreasu (6). Táto skupina pacientov je dôležitá z pohľadu možnosti radikálneho chirurgického prístupu s očakávaným benefitom v zlepšení celkového prežitia pacientov s malignitou pankreasu. Medzinárodná študijná skupina pankreatickej chirurgie (The International Study Group of Pancreatic Surgery – ISGPS) v roku 2014 na základe validných vedeckých dôkazov publikovala spoločný konsenzus s cieľom jednotnej definície a odporúčenia liečby hranične resekabilných karcinómov pankreasu. Záverom spoločného konsenzu expertov v pankreatickej chirurgii je jednoznačné odporúčenie postupov predoperačnej klasifikácie tejto skupiny pacientov, odporúčenie štandardnej porto-mezenterickej resekcie v záujme dosiahnutia kuratívnej R0 resekcie pri lokálne pokročilých karcinómoch s podozrením na jej infiltráciu z dôvodu zlepšenia celkového prežitia u tejto skupiny pacientov. V prípade arteriálnej resekcie súčasné vedecké dôkazy neumožňujú jej štandardné odporúčenie, a teda je indikovaná len za prísne individuálnych podmienok u vybranej skupiny pacientov. Záverom konštatovania je jednoznačné odporúčenie multidisciplinárneho prístupu v manažmente pacientov s hranične resekabilným karcinómom pankreasu s cieľom zlepšenia celkového prežitia. Zároveň platí, že v súčasnosti neexistujú dôkazy na štandardné odporúčenie neoadjuvantnej chemoterapie v prípade lokálne pokročilého hranične resekabilného karcinómu pankreasu. V takom prípade je indikovaná iniciálne chirurgická intervencia s exploračiou s cieľom možnosti dosiahnutia R0 resekcie (22).

Multiviscerálna resekcia pri karcinóme pankreasu

Multiviscerálny resekčný výkon predstavuje radikálny prístup v záujme dosiahnutia R0 resekcie. Indikáciou je šírenie nádoru do okolitých orgánov (*colon transversum*, žalúdok, nadoblička, tenké črevo) bez prítomnosti vzdialených metastáz. Bolo publikovaných niekoľko štúdií poukazujúcich na fakt, že rozšírená (multiviscerálna) resekcia pre karcinóm pankreasu je bezpečnou metódou v rukách skúseného chirurga s priaznivými výsledkami z pohľadu dlhodobého prežitia. Hlavným cieľom každej multiviscerálnej resekcie teda musí byť dosiahnutie R0 resekcie, keďže výsledky celkového 5-ročného prežitia 16 % s mediánom prežitia 26 mesiacov sú porovnateľné so štandardnou resekciou a oveľa lepšie pri porovnaní s pacientmi, ktorí nepodstúpili operačnú liečbu (medián 6 – 9 mesiacov) (22). Pôvodne pub-

likované práce poukazovali na fakt, že nie je dokázaný žiadny štatisticky signifikantne významný rozdiel v perioperačnej morbidite a mortalite v porovnaní so štandardnými resekciami pre pankreatický karcinóm, pri súčasnom miernom predĺžení operačného času a zvýšení krvných strát. Klinická štúdia publikovaná Bhayanim et al. (23) v roku 2014 referovala o náraste perioperačnej morbidity a mortality u pacientov, ktorí podstúpili multiviscerálnu resekciu pre karcinóm pankreasu. V multivariantnej analýze bola samotná multiviscerálna resekcia nezávislým prediktorom mortality (OR, 3,4; $p < 0,001$) a morbidite (OR, 3,21; $p < 0,001$). U pacientov, pri ktorých tento radikálny prístup zahŕňal aj kolektómiu, bola táto nezávislým prediktorom celkovej morbidite (OR, 1,96; $p = 0,03$). Ďalšia klinická štúdia od autorov Kulemann et al. (24) z Nemecka referuje o zistení, že v multivariantnej analýze multiviscerálna resekcia pre lokálne pokročilý adenokarcinóm pankreasu je asociovaná so zvýšenou mierou perioperačnej morbidite a mortality v porovnaní so štandardnou resekciou a bez očakávaného benefitu na celkové prežívanie v tejto skupine pacientov. Analýza celkových pooperačných komplikácií potvrdila najvyššiu mieru v skupine pacientov po multiviscerálnej resekcii (65 %, $p = 0,32$). Mortalita v tejto skupine bola na úrovni 10 % ($p = 0,12$). Nodálny status v prípade radikálneho prístupu bol porovnateľný vo všetkých skupinách. Celkové 5-ročné prežívanie bolo v skupine multiviscerálnej resekcie na úrovni 7 % oproti kontrolnej skupine štandardnej resekcie, kde to bolo 17 % ($p = 0,07$). Je nutné však dodať, že išlo o retrospektívnu štúdiu s malým počtom pacientov po multiviscerálnej resekcii ($n = 19$). Na základe uvedeného možno povedať, že v súčasnosti nemáme k dispozícii dostatok validných údajov z randomizovaných prospektívnych štúdií na porovnanie štandardného verus radikálneho prístupu v prípade lokálne pokročilého karcinómu pankreasu vyžadujúcu multiviscerálnu resekciu. Na základe dostupných údajov však možno konštatovať, že multiviscerálna resekcia je štandardom v prípade hranične resektabilného karcinómu pankreasu u vybranej skupiny pacientov s porovnateľným mediánom prežívania a 5-ročným prežívaním 13 – 36 % pri súčasne mierne zvýšenej morbidite a mortalite.

Cievne resektie a rekonštrukcie pri resekciiach pankreasu

V high volume centrách pankreatickej chirurgie sú v súčasnosti cievne resektie bežnou súčasťou pankreatoduodenektómie. Tieto vý-

kony zahŕňajú resekciu *vena mesenterica superior*, *vena portae*, *arteria mesenterica superior* a *truncus coeliacus* a v niektorých prípadoch aj *vena cava inferior* (25, 26).

Venózna resekcia

Veľké cievy, *vena portae* alebo *vena mesenterica superior*, bývajú často zavzaté do tumoróznej masy pri lokálne pokročilom karcinóme pankreasu, a to hlavne pre ich anatomicke lokalizáciu a pre zníženú rezistenciu proti infiltrácii. Infiltrácia žily nie je kritériom neresekability, nevypovedá o agresivite tumoru, ale reflektuje veľkosť tumoru a jeho lokalizáciu (18). V 50 % prípadov v definitívnom histopatologickom vyšetrení ide o zápalové prerastanie do vény, bez dôkazu malígnej infiltrácie. Resekcia žily signifikantne nezvyšuje morbiditu a mortalitu, ale umožňuje vykonať R0 resekciu aj pri lokálne pokročilých tumoroch a zvyšuje tým celkové prežívanie pacientov (7). Bolo publikovaných množstvo klinických štúdií so zameraním na efektívnosť a bezpečnosť venózne resekcie pri karcinóme pankreasu. Kolektív autorov z popredného európskeho pankreatického centra v Heidelbergu publikoval v roku 2009 klinickú štúdiu so skupinou 110 pacientov so simultánnou venóznou resekciou pre karcinóm hlavy pankreasu. Autori v závere klinickej štúdie jasne dokumentujú, že v prípade predpokladu na venóznou infiltráciu je plne indikovaná jej en block resekcia s následnou rekonštrukciou, ktorá je bezpečná a mala by byť súčasťou štandardného postupu (27). V roku 2014 boli publikované výsledky veľkej metaanalýzy, ktorá zahŕňala 22 retrospektívnych klinických štúdií s celkovým počtom 2 890 pacientov. Autori jednoznačne konšatovali, že na základe výsledkov celková miera morbidite a perioperačnej mortality nebola štatisticky signifikantne zvýšená v skupine s resekciou žily pri porovnaní so skupinou bez cievnej resekcie. Záver autorov metaanalýzy na podklade štatistického vyhodnotenia predmetných klinických štúdií je jednoznačné odporúčanie pankreatektómie so simultánnou venóznou resekciou v indikovaných prípadoch pri rovnakej miere perioperačnej morbidite a mortality. Avšak, v záujme dosiahnutia zlepšenia celkového prežívania je najdôležitejším determinantom kuratívna R0 resekcia, a to hlavne v prípadoch vyžadujúcich kombinovaný výkon s cievnu resekciou (28). Všeobecné prijatie cievnej resekcie s priamou end to end anastomózou alebo interpozíciou graftu bolo vo veľkých štúdiách preukázané ako bezpečné. Vďaka týmto výsledkom by

venózna resekcia v kuratívnej intencii mala byť v indikovaných prípadoch štandardnou súčasťou R0 resekcie, keďže pri rovnakej morbidite a mortalite zlepšuje celkové prežívanie. Venóznou resekciou pri operácii pre karcinóm pankreasu dnes musíme považovať za štandardný postup, ktorý je súčasťou odporúčaných postupov.

Arteriálna resekcia

Štúdie hodnotiace celkové prežívanie pacientov s arteriálnou resekciou priniesli rozdielne výsledky. Prevažne japonskí autori udávajú prežívanie porovnateľné so skupinou pacientov bez resekcie tepny, iní hodnotia celkové prežívanie na úrovni lokálne pokročilého neresekabilného štádia bez zvýšenia pooperačnej mortality so značným nárastom morbidite u týchto pacientov. V ďalších publikovaných klinických štúdiách bola konštatovaná výrazne vyššia miera celkovej perioperačnej morbidite a mortality v skupine pacientov po pankreatektómii so simultánnou arteriálnou resekciou pre karcinóm pankreasu. No v porovnaní celkového prežívania bola v štúdiách preukázaná výhoda v prospech pacientov s arteriálnou resekciou oproti pacientom s paliatívnym výkonom (29). V roku 2011 boli publikované výsledky veľkej metaanalýzy, ktorá zahŕňala 26 retrospektívnych klinických štúdií s celkovým počtom 2 609 pacientov. V metaanalýze bolo jednoznačne dokázané, že pankreatektómia s arteriálnou resekciou výrazne zvyšuje mieru perioperačnej morbidite (priemer 53,6 %) a mieru mortality (priemer 11,8 %). Avšak, v metaanalýze bola preukázaná aj jednoznačná výhoda v prospech pacientov s arteriálnou resekciou oproti pacientom s paliatívnym výkonom, kde ročné prežívanie bolo až 3-krát vyššie v prospech pacientov s resekciou artérie oproti pacientom s paliatívnym operačným výkonom. Záver autorov je jednoznačné konštatovanie, že pankreatektómia so simultánnou arteriálnou resekciou je spojená s nepriaznivými krátkodobými a aj dlhodobými výsledkami, čo potvrdzuje stav, že arteriálnu resekciu nemožno štandardne odporučiť. Avšak, kombinovaná pankreatektómia s resekciou postihnutej artérie môže byť odôvodnená u vybranej skupiny pacientov vzhľadom na možný prínos v celkovom prežívaní pri porovnaní s pacientmi, ktorí boli riešení paliatívne (30). Skupina ISGPS vo svojom konsenzuálnom rozhodnutí z roku 2014, na základe dostupných dôkazov, jednoznačne rutinne neodporúča arteriálnu resekciu ako štandardnú súčasť resekcie pri lokálne pokročilom karcinóme pankreasu v intenciách kuratívnej R0 resekcie. Dôvodom na

toto rozhodnutie je fakt, že v súčasnosti nemáme k dispozícii dostatočne dôkazy o jednoznačnom prínose v celkovom prežívaní pri potvrdení zvýšenej miere celkovej morbidita a mortality. Rozhodnutie teda ostáva výhradne individuálne a malo by sa riadiť vekom pacienta, závažnosťou komorbidít, biológiou nádoru a výkonnostným stavom pacienta (19).

Záver

V chirurgickej liečbe karcinómu pankreasu je možné konštatovať jednoznačné zlepšenie. Päťročné prežívanie po R0 resekcií stúplo na hodnotu 30 %. Inovatívne chirurgické postupy sú postupne etablované do dennej chirurgickej praxe. Medzi najdôležitejšie prognostické faktory pri karcinóme pankreasu patria včasná diagnóza a možnosť kuratívnej R0 resekcie, počet metastatických lymfatických uzlín, ale aj skúsenosti chirurga, špecializácia pracoviska a minimalizácia pooperačných komplikácií. Efektívny terapeutický algoritmus v súčasnosti predstavuje bezodkladný radikálny resekčný výkon s následnou adjuvantnou terapiou, a to aj v prípade hranične resekabilných karcinómov pankreasu. Klinický manažment pacienta s karcinómom pankreasu v zmysle multidisciplinárneho prístupu patrí výhradne do kompetencie špecializovaných centier v súlade s koncepciou centralizácie špecializovanej zdravotnej starostlivosti.

Literatúra

1. Pleško I, et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike. Cancer incidence in the Slovak Republic Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike, Cancer incidence in the Slovak Republic. ISBN 9788089292219.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–49.
3. Katz MH, Hwang R, Fleming JB, et al. Tumor-node metastasis staging of pancreatic adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2008;58:111–25.
4. Muhammad Wasif Saif. Pancreatic Neoplasm in 2011: An update JOP [online]. *J Pancreas* 2011;12(4):316–321.
5. Ferlay J, et al. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase* [online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013:11.
6. National Comprehensive Cancer Network, Inc (NCCN). NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2015. National comprehensive cancer network [online]. 29. 3. 2015. Dostupné na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
7. Buchs NC, et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management [online]. *World journal of gastroenterology: WJG* 2010;16(7):818–831. Dostupné na: doi:10.3748/wjg.v16.i7.818.
8. Hartwig W et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome [online]. *Annals of surgery* 2009;250(1):81–87. Dostupné na: doi:10.1097/SLA.0b013e3181ad657b.
9. Fuji T, Kanada M, Kodera Y, et al. Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer, a comparative study comparing three surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):176–183.
10. Seiler CA, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection – Long term results [online]. *British Journal of Surgery* 2005; 92(5):547–556. Dostupné na: doi:10.1002/bjs.4881. ISSN 00071323.
11. Glanemann M, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? [online]. 2008. *World journal of surgical oncology* 2008;6:123. Dostupné na: doi:10.1186/1477-7819-6-123.
12. Strasberg SM, Fields R. Left-sided pancreatic cancer: distal pancreatectomy and its variants: radical antegrade modular pancreateosplenectomy and distal pancreatectomy with celiac axis resection [online]. *Cancer journal* (Sudbury, Mass.). 2012;18(6):562–570. Dostupné na: doi:10.1097/PPO.0b013e31827596c5.
13. Trotman P, et al. Comparison of standard distal pancreatectomy and splenectomy with radical antegrade [online]. *Am Surg*. 2014;80(3):295–300.
14. Latorre M, et al. Standard retrograde pancreateosplenectomy versus radical antegrade modular pancreateosplenectomy for body and tail pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg*. 2013;79(11):1154–1158.
15. Park HJ, et al. Role of radical antegrade modular pancreateosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas world. *J Surg*. 2014;38(1):186–193.
16. Tanaka M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183–197.
17. Neoptolemos JP, et al. *Pancreatic cancer*. Springer. 2010. ISBN: 978-0-387-77497-8.
18. Michalski Ch, Kleeff J, Buchler M, et al. Pancreatic Cancer – Curative resection. *Chinesse-German Journal of Clinical Oncology* 2007;6:2.
19. Bockhorn, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) [online]. *Surgery* (United States) 2014;06.016. Dostupné na: doi:10.1016/j.
20. Strobel O, et al. Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories [online]. *Annals of Surgery* 2015;261(5):961–969. Dostupné na: doi:10.1097/SLA.0000000000000814.
21. Sanjay P, et al. „Artery-first“ approaches to pancreatoduodenectomy [online]. *Br J Surg*. 2012;99(8):1027–1035. Dostupné na: doi:10.1002/bjs.8763.
22. Hariharan D, et al. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. [online]. Dostupné na: doi:10.1080/13651820701883148. 2008;10(1):58–62.
23. Bhayani NH., et al. Multivisceral and extended resections during pancreatoduodenectomy increase morbidity and mortality [online]. *Surgery (United States)* 2014;155(3):567–574. Dostupné na: doi:10.1016/j.surg.2013.12.020.
24. Kulemann B, et al. Perioperative and Long-Term Outcome after Standard Pancreatoduodenectomy, Additional Portal Vein and Multivisceral Resection for Pancreatic Head Cancer [online]. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2015;19(3):438–444. Dostupné na: doi:10.1007/s11605-014-2725-8.
25. Dolník J, et al. Chirurgická liečba karcinómu pankreasu. *Gastroenterol. prax* 2014;13(4):197–202.
26. Kothaj P, et al. Resekcie a rekonštrukcie ciev pri resekciách pankreasu. *Slovenská Chirurgia* 2013;10(3):102–105.
27. Muller SA., et al. Vascular resection in pancreatic cancer surgery: Survival determinants [online]. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009;13(4):784–792. Dostupné na: doi:10.1007/s11605-008-0791-5.
28. Yu XZ, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatoduodenectomy for cancer: A meta-analysis [online]. *European Journal of Surgical Oncology* 2014;40(4):371–378. Dostupné na: doi:10.1016/j.ejso.2014.01.010.
29. Bockhorn M, et al. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma [online]. *British Journal of Surgery* 2011;98(1):86–92. Dostupné na: doi:10.1002/bjs.7270.
30. Mollberg N, et al. Arterial Resection During Pancreatectomy for Pancreatic Cancer [online]. *Annals of Surgery* 2011;254(6):882–893. Dostupné na: doi:10.1097/SLA.0b013e31823ac299.
31. Egner JR. AJCC Cancer Staging Manual. 2010. ISBN 9780387884400.

MUDr. Miroslav Tomáš

Klinika chirurgickej onkológie SZU, NOÚ
Klenová 1 833 10 Bratislava
miroslav.tomas@nou.sk