

A pancreascarcinoma sebészi kezelésének lehetőségei és eredményei klinikánkon

Márton János, Rigó Balázs, Farkas Gyula

Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, Szeged

Cél: A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 1997–2001 között hasnyálmirigy-rák miatt kezelt 255 beteg kezelési eredményének elemzése. **Módszer:** A szerzők ismertetik a betegek kor és nem szerinti megoszlását, a műteti mortalitást és morbiditást, elemzik a sebészi és endoszkópos palliatív beavatkozások javallatait és típusait. **Eredmények:** Az összes eset 17,3%-ában (44 eset) lehetett reszekciós műtétet végezni. A műteti mortalitás 2,3% (1/44) volt a radikális műtétek után és 12,1% (15/124) volt a palliatív beavatkozásokat követően. Az elmúlt évek során a diagnosztikus lehetőségek bővülése ellenére az előrehaladott stádiumú daganatok aránya változatlanul magas, a kuratívnak tekinthető reszekciók számaránya sem változott érdemlegesen. **Következtetések:** A műteti radikalitás további fokozása helyett a korai diagnózis, a fokozott kockázatú betegcsoportok szorosabb ellenőrzése és szűrése hozhat hosszabb távon eredményeket. A periampullaris tumorok és a neuroendokrin tumorok alkotják a legjobb prognózisú csoportot, de a korai stádiumú pancreasfejrák várható túlélése is folyamatosan javul. A pylorusmegtartásos pancreato-duodenoctomia biztonságosan végezhető és a környéki nyirokcsomók eltávolításával együtt onkológiailag kielégítő beavatkozásnak tartható. Palliatív célra az izolált Roux-kacccsal készített choledochó-jejunostomia a legalkalmasabb műtét. *Magyar Onkológia 47:361–365, 2003*

The aim of this study was to assess the results of the treatment of (255) patients with pancreatic cancer in the Department of Surgery, University of Szeged, during the time period 1997–2001. **Methods:** The age, male/female ratio, postoperative morbidity and mortality were discussed. **Results:** The resectability rate was 17.3% (44/255 patients). The mortality rate was 2.3% (1/44 patients) after radical operations and 12.1% (15/124 patients) after the palliative procedures. Localization and UICC staging after pancreatic tumors were analyzed. **Conclusions:** In spite of the improvement of the new diagnostic methods, the proportion of patients undergoing radical surgery has not been increased in this period. Palliative surgical procedures are indicated in the case of advanced tumor stage. Choledochó-jejunostomy with Roux-Y loop offers the best results for the treatment of biliary obstruction. The role of endoscopic stenting is very questionable and the increased rate of postoperative biliary infections indicates that this procedure should be avoided in the preoperative treatment of patients who are suitable for potentially curative operation. *Márton J, Rigó B, Farkas Gy. Results of surgical treatment of pancreatic cancer. Hungarian Oncology 47:361–365, 2002*



Bevezetés

A hasnyálmirigy rákja napjainkban is a legrosszabb prognózisú malignus daganatok közé tartozik (3, 4). A malignus átalakulás molekuláris fo-

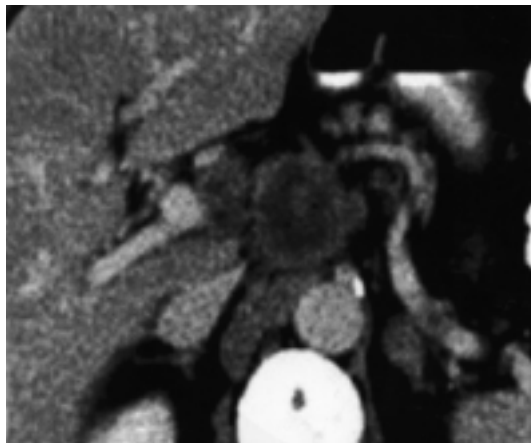
lyamatairól az új kutatási eredmények ellenére ma még keveset tudunk. Számos genetikai tényezőről (K-ras, HER-2/neu, p16, p53, MSH2, MLH1, PMS1, PMS2) már bebizonyosodott, hogy a normális sejtciklus megváltoztatása révén szerepet játszik a rosszindulatúság kialakulásában (6). Megbízható szűrővizsgálati módszer, pl. tumor-markerek mérése vagy más szerológiai vizsgálat nem áll rendelkezésre. A képalkotó eljárások közül a PET vizsgálat tűnik ígéretesnek (7). A diagnosztizált esetek mintegy 4/5-e a felismerés pillanatában irrezekábilis stádiumú (17). A potenciá-

Közlésre érkezett: 2003. augusztus 31.
Elfogadva: 2003. szeptember 8.

Levelezési cím: dr. Márton János,
Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika,
6720 Szeged, Pécsi u. 4. Tel.: 62/545-445,
e-mail: g.marton@freemail.hu

lisan kuratív reszekción átesett betegek átlagos túlélése rövidebb, a recidíva aránya magasabb más gastrointestinalis rákokhoz, például a colorectalis rákokhoz képest. A pancreascarcinoma

1. ábra.
Pancreastumor
CT ábrázolása



1. táblázat. A pancreastumrok elhelyezkedése és évenkénti megoszlása az SZTE ÁOK Sebészeti Klinikáján 1997-2001 között kezelt betegek esetében

	1997	1998	1999	2000	2001	összesen	%
Fej	44	32	46	61	46	229	89,7
Test	3	8	3	2	2	18	7,1
Farok	0	1	3	0	2	6	2,4
Átfedő	0	0	2	0	0	2	0,8

2. táblázat. Az SZTE ÁOK Sebészeti Klinikáján 1997-2001 között hasnyálmirigy-rák miatt kezelt betegek tüneteinek előfordulási aránya az összes beteg valamint a reszekción átesett betegek esetében a daganat elhelyezkedésétől függően (N = 255 beteg)

	Összesen %	Reszekált %	Fej %	Test/farok %
Fogyás	68,2	88,9	67,9	66,7
Fájdalom	64,8	38,9	64,2	58,3
Icterus	48,6	50,0	50,9	25,0
Steatorrhoea	39,1	55,6	40,6	25,0
Bilirubinuria	34,1	50,0	35,8	16,7
Hányás	31,3	27,8	30,1	41,7
Puffadás	15,6	5,6	15,8	16,7
Viszketés	11,2	11,1	12,1	
Hasmenés	3,4	11,1	3,0	

3. táblázat.
Prediszponáló tényezők
előfordulása az SZTE
ÁOK Sebészeti
Klinikáján 1997-2002
között hasnyálmirigy-
rák miatt kezelt
betegeinkben
(N = 255 beteg)

	%
Diabetes	42
Dohányzás	33
Alkohol	30
Kávé	29
Tumor	11
Pancreatitis	8

kevésbé sugárérzékeny, az intraoperatív besugárzás esetleges hatásosságát a szükséges infrastruktúra hiánya eleve kérdésessé teszi.

A kemoterápiás próbálkozások eddig átütő sikereket nem értek el. Pozitív változást csak a gemcitabin klinikai alkalmazása jelentett (14). Az elmúlt két évtizedben a pancreasfejrák miatt végzett reszekciók műtéti morbiditása és mortalitása szignifikánsan csökkent (12). Ez a csökkenés részint a sebészi technika módosításának, a regionális nyirokcsomók eltávolításának, részint a posztoperatív kezelés javuló feltételeinek köszönhető (13). Nem tartható fenn az a régebbi nihilisztikus álláspont, mely az alacsony öt éves túlélési arány és a korábban magas műtéti mortalitás és morbiditás, valamint a költségek miatt eleve megkérdőjelezte a reszekciós műtétek jogosultságát. Sajnos a betegek döntő többsége ma is előrehaladott stádiumban kerül műtetre (1. ábra). A sebészet oldaláról kétirányú törekvés figyelhető meg: minimálisan invazív módszerek alkalmazásával az irrezekábilis daganatok körismézése, esetleg a palliatív beavatkozás kivitelezése, illetve a műtéti radikalitás növelése, a reszekció indikációinak kiterjesztése.

Anyag és módszer

1997 és 2001 között 255 beteget kezeltünk klinikánkon hasnyálmirigy-daganat miatt. Vizsgáltuk a betegek nem és kor szerinti megoszlását, a tünetek gyakoriságát, a reszekabilitás arányát és az irrezekábilis esetekben végzett palliatív beavatkozások fajtáit. Elemeztük a daganatok szövettani típus és TNM stádium szerinti megoszlását, az operabilitás kritériumait.

Eredmények

1997. január 1. és 2001. december 31. között 255 beteget kezeltünk az SZTE Sebészeti Klinikáján hasnyálmirigy-daganat miatt. Betegeink közül 133 férfi és 122 nő volt. Az átlagéletkor férfiaknál 60 év, nőknél 65,5 év volt (23-92 év). A daganatok többsége (90%) a pancreasfejben helyezkedett el (1. táblázat). Betegeink leggyakrabban előforduló tüneteit illetve panaszait a 2. táblázat szemlélteti. Az adatokból kiemelendő, hogy a reszekábilis betegek tüneteinek nem térnek el lényegesen a többitől, egyedül a fájdalom előfordulása ritkább, ami közvetett módon a folyamat pancreasra lokalizált voltára utal. A 3. táblázat a leggyakoribb társbetegségeket illetve kockázati tényezőket foglalja össze. A diabetes mellitus és a pancreatitis nem csak kockázati tényező, hanem a tumoros alapbetegség korai megnyilvánulása is lehet.

A következő táblázat a pancreastumrok elhelyezkedését szemlélteti. A 44 radikális műtéten átesett beteg közül 28 esetben pancreasfejrak miatt, 11 esetben periampullaris tumor miatt, 2 esetben pancreastesttumor miatt, 3 esetben pancreasfarok-daganat miatt történt a beavatkozás (4. táblázat). Reszekciós műtétet 44 esetben tudtunk végezni, tehát a reszekabilitási arány 17,3%-nak felel meg. A radikális műtéten átesett betegek közül peripancreaticus tályog és

szeptikus szövődmények miatt egy beteget veszítettünk el, tehát a műtéti mortalitásunk 2,6% volt. Posztoperatív szövődmények: peripancreaticus folyadékgyülem, illetve tályog képződése miatt drenálás vált szükségessé egy esetben. Egy pancreassipoly és egy epeúti sipoly konzervatív kezelésre meggyógyult. Elhúzódó gyomorürülést összesen egy alkalommal észleltünk.

Hasnyálmirigyfejen elhelyezkedő daganat radikális eltávolítására pylorusmegtartásos pancreato-duodenectomya műtetet végeztünk, a maradék pancreast a gyomor hátsó falába szájaztatuk (18). Fontos megemlíteni, hogy ennek a műtéti típusnak a hazai elterjesztése Flautner munkásságán alapul (2). A műtét során eltávolítottuk az a. coeliaca, a ligamentum hepato-duodenale körüli, valamint a peripancreaticus nyirokcsomókat. Test-faroktumorok esetén distalis szubtotális pancreatectomiát végeztünk, a hasnyálmirigy-sonkot varrógéppel zártuk el.

A daganatok stádiumbeosztását (UICC 1987) az 5. táblázat mutatja be. A táblázatból világosan látszik, hogy az I. stádiumba tartozó esetek aránya alacsony, a döntő többség a III. stádiumba tartozik.

A palliatív műtétek megoszlását a 6. táblázat szemlélteti. A táblázat második oszlopa a mortalitás csoportonkénti megoszlását mutatja be. A resezkiós műtéten átesett betegek csoportjához képest a mortalitás a palliatív műtétek után lényegesen magasabb (2,6% versus 12,1%), ami részben az alapbetegség előrehaladottabb stádiumának, részben a különböző társbetegségek és szövődmények gyakoribb előfordulásának tulajdonítható. Az exploratív laparotomián átesett betegek műtéti mortalitása 5,6%-nak bizonyult.

Az epeelfolyás biztosítására leggyakrabban az izolált Roux-kacsál készített choledocho-enterostomia műtetet választottuk. A Roux-kacsót olyan hosszúságúra hagytuk, hogy egy esetleges későbbi gyomorürülési akadály esetén gastro-enteroanastomosis céljára is könnyen fel lehessen használni. Előrehaladott folyamat vagy igen elesett általános állapotú beteg esetén készítettünk anastomosiszt az epehólyag és a patkóbél között.

Megbeszélés

Az elmúlt években több irányú erőfeszítés történt a hasnyálmirigy-daganatok lehető legkorábbi kórismézése érdekében. A tumormarkerek közül a CA195 bizonyult a CEA-hoz képest lényegesen érzékenyebbnek a malignus folyamat kimutatásában (1). Az ERCP során nyert pancreasnedvből végzett citológiai vizsgálat, a CEA-szint mérése és a K-ras-mutáció kimutatása ugyancsak értékes segítséget adhat a diagnózishoz (11). A kis számban előforduló T1 pancreastumorok resezkiós műtetét követően a betegek öt éves túlélése többszörösen meghaladja az előrehaladott esetekét (8, 16). Az előrehaladott stádiumban végzett kiterjesztett műtétek, pl. vena portae-resezkiók megítélésében a korábbi optimizmus helyett ma inkább a visszafogottság a jellemző (10). A pylorusmegtartásos pancreato-duodenectomya a regionális nyirokcsomók eltávolí-

tásával kiegészítve az elmúlt években egyértelműen elfogadottá vált a hasnyálmirigy-rák kezelésében. A korai stádiumú hasnyálmirigy-rák, a periampullaris tumorok és a neuroendokrin tumorok kórjólata kedvezőnek mondható (9). A pancreasrák kezelésében további előrelépés nem a sebészi radikalitás fokozásától, hanem a korábbi diagnózistól, a veszélyeztetett betegcsoportok szoros ellenőrzésétől és kellően érzékeny, specifikus szűrési módszerek alkalmazásától várható. Az utóbbi időben kritikus hangvételű közlemények jelentek meg a preoperatív endoszkópos epeúti stent hasznosságát illetően (15). A műtét előtt alkalmazott epeúti stent ugyanis a korábbi véleményekkel ellentétben nem javította a radikális műtétek mortalitását, viszont fokozta a fertőzőes epeúti szövődmények arányát. A radikális műtetre alkalmas betegeknél az epeúti stent alkalmazása ezért lehetőség szerint kerülendő. Az endoszkópos epeúti stent behelyezése elsősorban inkurábilis stádiumú, idős, elesett állapotú, fokozott műtéti kockázatú betegekben javasolt. Jó általános állapotú, irreszekábilis stádiumú betegek esetében az exploráció és szükség szerint a sebészi palliáció indokolt.

4. táblázat.
Reszekció, palliatív műtétek és inoperabilitás aránya az SZTE ÁOK Sebészeti Klinikáján 1997-2001 között hasnyálmirigy-rák miatt kezelt betegeknél a tumor elhelyezkedése szerint (N = 255 beteg)

	Reszekció	Palliatív	Inoperábilis
Fej	39 (17%)	114 (50%)	76 (33%)
Test	2 (11%)	9 (50%)	7 (39%)
Farok	3 (50%)	0	3 (50%)
Átfedő	0	1 (50%)	1 (50%)
Összesen	44 (17%)	124 (49%)	87 (34%)

A resezkiált 39 pancreasfejtumorból 11 volt periampullaris daganat (28%)

5. táblázat. A resezkiós műtéten átesett pancreasfej-carcinomás (N = 28) és periampullaris tumoros betegek (N = 11) stádiumbeosztása (az UICC klasszifikációja alapján)

Pancreasfejtumor	28	Periampull. tumor	11
Stádium I.	3	Stádium I.	3
Stádium II.	5	Stádium II.	1
Stádium III.	20	Stádium III.	7

6. táblázat. Az SZTE ÁOK Sebészeti Klinikáján 1997-2001 között hasnyálmirigy-rák miatt kezelt és palliatív műtéten átesett betegek műtéti mortalitása az alkalmazott palliatív beavatkozás fajtái szerint (N = 124 beteg)

	Mortalitás	(%)
összes műtét	15/124	(12,1)
choledocho-enterostomia (CDE)	2/35	(5,7)
gastro-enterostomia (GEA)	4/27	(14,8)
choledocho-duodenostomia (CDDE)	2/23	(8,7)
CDE+GEA	3/14	(21,4)
cholecysto-enterostomia (CCE)	2/12	(16,6)
CCE+GEA	1/9	(11,1)
CDDE+GEA	1/4	(25,0)

Irodalom

1. Andicoechea A, Vizoso F, Alexandre E, et al. Comparative study of carbohydrate antigen 195 and carcinoembryonic antigen for the diagnosis of pancreatic carcinoma. *World J Surg* 23:227-232, 1999
2. Flautner L, Tihanyi T, Szécsényi A. 101 pancreatoduodenectomy eredménye a krónikus pancreatitis kezelésében. *Orvosi Hetilap* 48:2943-2949, 1985
3. Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg* 181:483-503, 1995
4. Hedberg M, Borgström A, Genell S, Janzon L. Survival following pancreatic carcinoma: a follow-up study of all cases recorded in Malmö, Sweden, 1977-1991. *Br J Surg* 85:1641-1644, 1998
5. Howard JM. Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J Surg* 23:901-906, 1999
6. Hruban RH, Goggins M, et al. Molecular genetics and related developments in pancreatic cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 15:404-409, 1999
7. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 86:194-199, 1999
8. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter - collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology* 46:8-15, 1999
9. Klempnauer J, Ridder GJ, Maschek H, Pichlmayr R. Carcinoma of the ampulla of Vater: determinants of long-term survival in 94 resected patients. *HPB Surg* 11:1-11, 1998
10. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou, et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg* 23:926-929, 1999
11. Nakaizumi A, Uehara H, Takenaka A, et al. Diagnosis of pancreatic cancer by cytology and measurement of oncogene and tumor markers in pure pancreatic juice aspirated by endoscopy. *Hepatogastroenterology* 46:31-37, 1999
12. Neoptolemos JP, Russel RCG, Bramhall S, Theis B. Low mortality following resection for pancreatic cancer and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group. *Br J Surg* 84: 1370-1376, 1997
13. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Ann Surg* 228:508-517, 1998
14. Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 3:569-577, 2001
15. Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, et al. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 230:131-142, 1999
16. Takao S, Shinchi H, Sha K, et al. Clinical and biological features of T1 ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 46:498-503, 1999
17. Tsiotos GG, Farnell MB, Sarr MB, et al. Are the results of pancreatotomy for pancreatic cancer improving? *World J Surg* 23:913-919, 1999
18. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreato-duodenectomy: A follow-up evaluation. *Ann Surg* 192:306-310, 1980
19. Yeo CJ, Cameron JL. Improving results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *World J Surg* 23:907-912, 1999