

Pregledni prispevek/Review article

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

PANCREATIC CANCER

Alojz Pleskovič

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-02-03, sprejeto 2003-05-07; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. I: 45-8

Ključne besede: rak trebušne slinavke; diagnostika; kirurgija**Key words:** pancreatic cancer; diagnose; surgery

Izvleček – Izhodišča. Rak trebušne slinavke je razmeroma pogost maligni tumor prebaval z naraščajočo incidenco. Kljub napredku na področju diagnostike raka trebušne slinavke ga še vedno pri večini bolnikov odkrijemo prepozno, ko ni več odstranljiv.

Abstract – Background. The pancreatic cancer is quite common malignant tumor of gastrointestinal tract and its incidence is increasing in well developed part of the world. Despite of all advanced diagnostic methods the disease is in most cases recognised too late when the tumor is not resectable.

Zaključki. Le pri 20 do 30% bolnikov z rakom trebušne slinavke je možna resekcija tumorja. Vendar je odstotek 5-letnega preživetja tudi pri tej skupini bolnikov zelo majhen. Pri bolnikih, kjer tumor ni odstranljiv, je včasih potrebno napraviti paliativni poseg, pri preostalih pa je potrebno le simptomatsko zdravljenje. Povprečna doba preživetja pri tej skupini bolnikov z neodstranljivim tumorjem je 12 do 20 mesecev. Tudi adjuvantna kemo- in radioterapija na žalost ni vidno uspešna, tako da je napoved izida bolezni pri bolnikih z rakom trebušne slinavke še vedno zelo slaba.

Conclusions. Only in 20–30% of patients with pancreatic cancer surgical resection is possible, and even in this group 5-year survival is very low. In the patients where the tumor is not resectable, sometimes only palliative procedures are indicated and sometimes only symptomatic therapy is possible. The average survival period in this group of patients is 12–20 months. Adjuvant chemo and radiotherapy has not shown much of benefit and the prognosis is still very bad.

Uvod

Rak trebušne slinavke je peti najpogostejši malignom prebaval pri moških in sedmi pri ženskah; je čerti najpogostejši vzrok smrti zaradi malignoma (1). V razvitem svetu (Evropa, Amerika) je incidenca 10 do 13 primerov na 100.000 prebivalcev letno. Epidemiološko sta dolgotrajno kajenje cigaret in uživanje alkohola dokazana dejavnika tveganja. Pri bolnikih s kroničnim vnetjem trebušne slinavke in vnetnim tumorjem v glavi trebušne slinavke lahko ugotovimo karcinom pankreasa v 3–5% (2).

Večina (95%) karcinomov pankreasa so adenokarcinomi, ki vzniknejo iz celic voda eksokrinega pankreasa; 1% jih vznikne iz acinarnih celic, 1% je neepitelijskega izvora in preostali 3% so iz celic neznanega izvora. So zelo invazivni in lahko zgodaj zajamejo dvanajstnik, želodec in mezenterij transverzuma in pogosto razsevajo v peritonej, področne bezgavke in jetra. Značilna je slaba prognoza in relativna neodzivnost na kemoterapijo in obsevanje. Celokupno 5-letno preživetje je manj od 0,4% (3). Pri več kot 80% bolnikov bolezen diagnosticiramo že v stadiju, ko je tumor že zajel sosednje organe ali metastaziral v oddaljene organe. Tudi pri bolnikih z resektabilnimi karcinomi je 5-letno preživetje nižje od 20% (4).

Klinična slika

Zgodnji klinični znaki raka trebušne slinavke so nejasni in se najpogosteje kažejo kot anoreksija, hujšanje, neugodje v tre-

buhu in navzea. Ravno ta nespecifična narava teh simptomov pogosto pripomore k zakasnitvi postavitve diagnoze in to tako pri bolniku kot pri zdravniku. Značilni simptomi se običajno razvijejo šele takrat, ko prične tumor vraščati v sosednje organe ali ko povzroči obstrukcijo. Pri tumorjih, ki so lokalizirani v glavi trebušne slinavke, je obstrukcijski ikterus prvi znak bolezni. Značilno za ikterus je, da postopoma narašča in ga spremlja nadležen pruritus. Zmerna bolečina je lahko posledica obstrukcije biliarnega ali pankreatičnega voda. Pri bolnikih s tumorjem v glavi trebušne slinavke je močnejša bolečina lahko posledica vraščanja tumorja v splahnčne živce in retroperitonej. Obstrukcija dvanajstnika z navzeo in bruhanjem je pozni znak bolezni.

Diagnostika

Pri bolnikih, pri katerih posumimo na rak pankreasa, je potrebno izpeljati diagnostiko, s katero z veliko verjetnostjo diagnozo potrdimo. Naslednji korak je, da ugotovimo, ali je bolnik kandidat za kirurško zdravljenje. V diagnostiki tumorskih bolezni pankreasa je perkutani ultrazvočni pregled trebuha diagnostična metoda, ki se je poslužimo na prvem mestu. Znano je, da se dostikrat z UZ pregledom trebuha odkrijejo spremembe pankreasa povsem slučajno. Seveda je ultrazvočni izvid najpogosteje le orientacijski in je potrebna nadaljnja diagnostična obdelava. Občutljivost ultrazvočne preiskave je od-

visno od kakovosti naprave, s katero pregledujemo, in od izkušnosti preiskovalca. Pri ugotavljanju tumorjev pankreasa variira zanesljivost od 72 do 98% (5, 6).

Naslednja, mnogo bolj natančna preiskovalna metoda za odkrivanje tumorjev pankreasa, je računalniška tomografija. S sodobnimi spiralnimi CT-napravami s pomočjo kontrastne okrepitve lahko prikažemo tumorje v velikosti 1 do 2 cm (7, 8).

Endoskopski ultrazvok je metoda, ki se vse pogosteje uporablja pri nadaljnji diagnostiki tumorjev trebušne slinavke (9). Z njo si lahko natančneje prikažemo umeščenost tumorja, njegovo velikost in odnos do sosednjih struktur. Vidimo lahko tudi konfiguracijo vodov trebušne slinavke in žolčevodov. Za prikaz teh struktur je bila v preteklosti zelo uporabna endoskopska holangiopankreatikografija. Hkrati je mogoče vzeti tudi vzorec za citološko preverjanje tumorske spremembe. Vendar v zadnjem času to metodo vse bolj nadomešča magnetnoresonančni prikaz trebušne slinavke in vodov (10).

Ko smo potrdili prisotnost tumorja v trebušni slinavki, je potrebno ugotoviti stadij bolezni in na osnovi tega razdeliti bolnike v dve skupini: a) potencialno ozdravljivi s kirurškim zdravljenjem, in b) definitivno neozdravljivi s kirurgijo (11). Čeprav je definicija potencialno ozdravljivih karcinomov pankreasa odvisna od kirurga in institucije, je povsem jasno, da bolniki z razsevky v jetrih in po peritoneju niso kandidati za kirurško resekcijo. Večino razsevkov v jetrih (85 do 90%) lahko odkrijemo s kakovostnimi slikovnimi preiskavami (UZ, CT, MR). Vendar pa majhnih metastaz na površini jeter in po peritoneju te preiskave ne prikažejo, zato nekateri priporočajo laparoskopijo za ugotavljanje takih sprememb.

Vrašcanje tumorja v pomembne žile (vena porte, AMS) je naslednji znak neodstranljivosti tumorja. V preteklosti je bila angiografija zlati standard za prikaz vaskularnega prodora tumorja. V zadnjem času smo jo skoraj povsem opustili, saj jo nadomešča CT in endoskopska UZ-preiskava.

Naslednje vprašanje, ki se pojavlja pri obravnavi tumorjev pankreasa, je predoperativna citološka ali histološka verifikacija. Pri tumorjih, za katere menimo, da so odstranljivi, ta ni potrebna zaradi številnih razlogov. Rezultat je lahko lažno negativen, možni so zapleti po punkciji in opisani so primeri implantacijskih razsevkov. Perkutana citološka ali histološka verifikacija je potrebna pri tumorjih pankreasa, za katere smo ugotovili, da niso odstranljivi. Le na osnovi histološke diagnoze se lahko odločimo za morebitno adjuvantno zdravljenje.

Velikost tumorja je tudi pomemben podatek, na osnovi katerega lahko sklepamo o resektabilnosti. Majhni tumorji (< 2 cm v premeru) so bolj verjetno resektabilni kot veliki. Tudi prognoza je odvisna od velikosti tumorja. 5-letno preživetje pri bolnikih s tumorji < 2,5 cm je 33%, pri bolnikih z večjimi tumorji je le 12%, medtem ko bolniki s tumorji, ki so > 5 cm, ne preživijo več kot 5 let. Vzrok temu ni popolnoma jasen, vemo pa, da večji tumorji niso bolj maligni.

V primeru resektabilnih tumorjev se postavi vprašanje starosti, ki lahko vpliva na odločitev za radikalno resekcijo. Pri tem je potrebno upoštevati individualno stanje bolnika in oceniti morebitne spremljajoče bolezni kardiovaskularnega, pulmonalnega in ledvičnega sistema. Znano je, da lahko tudi bolniki, starejši od 80 let, zelo dobro prenesejo tak poseg, na drugi strani pa vemo, da mnogokrat bolniki, mlajši od 65 let, ne pridejo v poštev za takšno kirurgijo.

Kirurško zdravljenje

Ugotovitev odstranljivosti

Pri eksplorativni laparotomiji skrbno pregledamo in otipamo jetra in površino peritoneja ter preverimo prisotnost ascitesa. V primeru prisotnosti patoloških sprememb je potrebno iz le-teh odvzeti vzorce tkiva za zmrzli rez. Nato je potreb-

no pregledati področne bezgavke, da ugotovimo morebitno tumorsko infiltracijo. Vendar pozitiven izvid ne pomeni, da je tumor neodstranljiv.

Ko smo izključili oddaljene metastaze, je potrebno ugotoviti, ali je primarni tumor odstranljiv. Pri tem je pomembno, da ugotovimo, ali tumor vrašča v pomembne žilne strukture, kot so: spodnja vena kava, aorta, zgornja mezenterična arterija, vena porte ali zgornja mezenterična vena. To ugotovimo lahko le potem, ko smo mobilizirali dvanajstnik in glavo trebušne slinavke po Kocherju. Z roko lahko sežemo izza dvanajstnika in glave pankreasa in si otipamo odnos tumorja do zgornje mezenterične arterije. V primeru, da kirurg ne more otipati normalnega tkiva med tumorjem in arterijsko pulzacijo, pomeni, da je tumor neodstranljiv. Pri tej oceni tumorja je naslednji korak, da ugotovimo morebitno vrašcanje tumorja v veno porte in zgornjo mezenterično veno.

Ko smo izključili področne in oddaljene razsevke in ugotovili, da tumor ne vrašča v pomembne žilne strukture, se lahko odločimo za resekcijo tumorja. V primeru, da je tumor v glavi trebušne slinavke, je potrebno napraviti cefalično duodeno-pankreatektomijo. Standardna operacija za odstranljivi tumor glave pankreasa je Whippleva operacija, pri kateri je potrebno odstraniti del želodca, žolčnik, distalni skupni žolčevod, glavo pankreasa, dvanajstnik, proksimalni jejunum in področne bezgavke. Rekonstrukcija zahteva tri anastomoze: pankreatikojejunostomijo, hepatickojejunostomijo in gastrojejunostomozo. Zaradi pogostih težav po taki operaciji (izguba teže, diareja, napihnjenost) mnogi kirurgi menijo, da je primernejša modifikacija z ohranjenim pilorusom (PPPD). Pri tej metodi sta ohranjena želodec v celoti in pilorus, kar zagotavlja normalno funkcijo rezervoarja in pooperativno praznjenje želodca je praktično normalno. Tak poseg bistveno zmanjša prehranske motnje, ob tem pa ni bistveno zmanjšana radikalnost posega.

Operacijo pričnemo z mobilizacijo dvanajstnika in prekinitvijo tega 2 cm distalno od pilorusa. Pri klasični Whipplevi resekciji pa odstranimo 40 do 50% želodca. Nato si prikažemo gastroduodenalno arterijo, jo ligiramo in prekinemo. Naslednji korak je prekinitev pankreasa v predelu vratu iznad vene porte. Nato mobiliziramo četrti segment dvanajstnika in proksimalni jejunum in prekinemo ozko črevo približno 10 cm distalno od Treitzovega ligamenta. Proksimalni jejunum in četrti segment dvanajstnika potegnemo izpod zgornjih mezenteričnih žil na desno ter nato sprostimo procesus uncinatus od zgornje mezenterične arterije. S tem smo sprostili celoten operativni preparat. Sedaj je potrebno odvzeti material z roba žolčevoda, z resekcijske ploskve pankreasa in procesusa uncinatusa za zmrzli rez.

Temu sledi rekonstrukcija z naštetimi anastomozami, katero lahko napravimo na več različnih načinov. Najpogostejši način rekonstrukcije je tak, da krn prekinjenega jejunuma potegnemo retrokolično do krna pankreasa in napravimo pankreatikojejunostomozo. Temu sledi termino-lateralna hepatickojejunostomozo ali duodeno- ali gastrojejunostomozo.

Pri periampularnih tumorjih se postavlja vprašanje radikalnosti s PPPD-resekcijo glave pankreasa. Vendar rezultati tako klasičnih Whipplevih resekcij kot resekcij, ki pilorus ohranijo, niso bistveno različni. Nekateri celo menijo, da je potrebno napraviti totalno pankreatektomijo s splenektomijo in obsežno limfadenektomijo. Tudi tako obsežen poseg ne zmanjša odstotka obolevnosti in umrljivosti. Pomembna pomankljivost takega posega je izguba endokrine funkcije trebušne slinavke, ki ima za posledico težko obvladljivo sladkorno bolezen.

Tumorji trupa in repa trebušne slinavke se klinično javljajo še pozneje kot tumorji v glavi, zato je odstotek odstranljivosti še nižji in tudi prognoza je mnogo slabša. Najpogosteje je bolečina v trebuhu, ki pogosto izžareva v hrbtenico, simptom, ki

bolnika privede do zdravnika. Z zgoraj naštetimi diagnostičnimi metodami lahko pri večini bolnikov prikažemo tumor v žlezi. Pogosto je tumor že velik, vrašča v sosednje organe ali celo že razseva v jetra in po peritoneju. V primeru, da je tumor majhen in ne vrašča v pomembne strukture, je na mestu laparoskopija, s katero lahko odkrijemo majhne metastaze na površini jeter in po peritoneju, kar predstavlja neizvedljivost operacije. Pri bolnikih, kjer je izvid laparoskopije negativen, pa je na mestu laparotomija in nato ocena odstranljivosti tumorja. Potrebno je mobilizirati trup in rep trebušne slinavke, da ugotovimo oziroma izključimo vraščanje tumorja v sosednje strukture. Kadar je tumor odstranljiv, je potrebno napraviti levo hemipankreatektomijo z limfadenektomijo.

Operativni rezultati

Pooperativna obolevnost in smrtnost po cefalični duodeno-pankreatektomiji je v zadnjih desetletjih bistveno manjša, kot je bila še v 60. in 70. letih. Operativna smrtnost je manj kot 2%, medtem ko je odstotek zapletov še razmeroma velik 5 do 20% (12–14). Najpogostejši zaplet je pankreatična fistula, ki je posledica dehiscence anastomoze med krnom pankreasa in jejunumom. Vendar je smrtnost zaradi tega zapleta bistveno manjša, zahvaljujoč izdatni drenaži predela anastomoze, skrbni kontroli tekočinskega in elektrolitskega ravnotežja in parenteralni prehrani. Z uporabo somatostatina analognega oktrotida bistveno zmanjšamo sekrecijo trebušne slinavke, kar pripomore k zmanjšanju števila pooperativnih pankreatičnih fistul (15).

Najpogostejši pooperativni zaplet po PPPD operaciji je zapoznelo praznjenje želodca z incidenco 30 do 50%. Vzrok tega zapleta ni pojasnjen. Pri večini bolnikov moramo izključiti mehanično oviro bodisi z rentgensko kontrastno preiskavo ali z endoskopijo. Pri večini bolnikov je zapoznelo praznjenje želodca le začasna motnja, ki sčasoma spontano mine in le podaljša čas hospitalizacije. Medtem je potrebno bolniku vstaviti nazogastrično sondo in vzdrževati parenteralno ali enteralno prehrano. Pri tem lahko uporabimo tudi prokinetik metoklopramid ali eritromicin.

Paliativni posegi

Pri večini bolnikov z rakom trebušne slinavke resekcija tumorja ni mogoča in tako nam pogosto preostane le t. i. paliativni (blažilni) poseg, s katerim lahko bolniku olajšamo kakovost življenja. Obstruktivski ikterus je najpogostejši simptom periampularnih tumorjev, katerega lahko razrešimo endoskopsko z vstavitvijo endoproteze ali pa kirurško z biliodigestivno anastomozo. Številne študije so pokazale, da sta obe metodi enakovredni in dajeta podobne rezultate. Neoperativna paliacija ima manj zapletov, manjšo smrtnost in zahteva krajšo hospitalizacijo.

Pri bolniku, kjer pred operacijo vemo, da tumor ni odstranljiv, so številni dejavniki, ki lahko vplivajo na odločitev o vrsti paliativnega zdravljenja. Med temi so najpomembnejši bolnikovi simptomi, zdravstveni status, za posegom značilna smrtnost in predvideni čas preživetja. V primeru najmanjše možnosti odstranljivosti je potrebno napraviti kirurško eksploracijo in resekcijo ali paliativni poseg.

Pri bolniku, pri katerem smo se odločili za kirurško paliacijo ali smo pri laparotomiji ugotovili, da tumor ni resektabilen, je potrebno napraviti hepatojejunooanastomozo in gastrojejunostomijo.

Pri neresektabilnih tumorjih trebušne slinavke se lahko odločimo tudi za kemično splahnektomijo, ki jo izvedemo z vbrižganjem 20 ml 50% alkohola na vsako stran celiakalnega pleksusa, s čimer dosežemo dolgotrajni analgetični učinek.

Obsevanje in kemoterapija

Obsevanje bolnikov po operaciji zaradi raka trebušne slinavke tudi z visokimi odmerki ne daje zaželenih učinkov. Le pri majhnem odstotku bolnikov lahko dosežemo paliativni učinek na simptome. Da bi dosegli boljši učinek, so obsevali z nevtroni, ki sproščajo več energije, uporabili brahiradioterapijo in intraoperativno radioterapijo, vendar brez večjih uspehov. Radioterapija kot dodatek kirurškemu zdravljenju ima torej lahko delno vpliv na lokalno bolezen brez učinka na sistemsko bolezen in tudi na preživetje bolnika (16).

Sklep

Rak trebušne slinavke je bolezen z zelo slabo prognozo. V razvitem svetu in tudi pri nas incidenca te bolezni narašča. Kljub napredku na področju diagnostike tumorjev trebušne slinavke bolezen najpogosteje odkrijemo šele v napredovalem stadiju, ko kirurška radikalna odstranitev tumorja ni več mogoča. Najpomembnejša diagnostična metoda za odkrivanje in zamejitev bolezni je računalniška tomografija s kontrastno okrepitevijo. Edino upanje za ozdravitev bolnika z rakom trebušne slinavke sta zgodnja diagnoza in radikalna kirurška odstranitev tumorja skupaj s področnimi bezgavkami. Odstotek odstranljivih tumorjev je na žalost še vedno nizek in znaša 20 do 30%, vendar postopoma narašča. Petletno preživetje pri tej skupini bolnikov je tudi zelo nizko in znaša le 10 do 20%. Pri večini bolnikov z rakom trebušne slinavke tumorja ni mogoče odstraniti in le pri nekaterih je potrebno napraviti paliativni poseg, medtem ko pri ostalih preostane le še simptomatsko zdravljenje. Seveda je doba preživetja pri tej skupini kratka in v povprečju znaša le od nekaj mesecev do dve leti. Tudi na področju kemo- in radioterapije kljub obetom ni na vidiku pomembnih uspehov. Tako nam preostane le upanje, da bolezen čim prej odkrijemo in tumor v zdravo reseliramo pri čim večjemu številu bolnikov z rakom trebušne slinavke.

Literatura

- Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997; 349: 485–9.
- Tsuchiya R, Harada N, Tsunoda T, Miyamoto T, Ura K. Long-term survivors after operation on carcinoma of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1988; 3: 491–6.
- Schnall SF, Macdonald JS. Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Oncol* 1996; 23: 220–8.
- Pedrazzoli S, Pasquali C, Sperti C. General aspects of surgical treatment of pancreatic cancer. *Dig Surg* 1999; 16: 265–75.
- Choi BI, Chung MJ, Han JK. Detection of pancreatic adenocarcinoma: Relative value of arterial and late phases of spiral CT. *Abdom Imaging* 1997; 22: 199–203.
- Warsaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 230–3.
- Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic gadolinium MR imaging. *Radiology* 1997; 202: 655–62.
- Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lackmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: Value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998; 206: 373–8.
- Wiersema MJ. Accuracy of endoscopic ultrasound in diagnosing and staging pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2001; 1: 610–24.
- Freney PC. The contribution of diagnostic imaging for the general surgeon. *Prob Gen Surg* 1997; 14: 3–12.
- Andren-Sandberg A, Hoem D, Gislason H. Aspects of radical surgery for exocrine cancer of the pancreatic head. In: Lankisch PG, DiMaggio EP eds. *Pancreatic disease. State of the art and future aspects of research*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 1999: 238–49.
- Friess H, Uhl W, Berger HG, Büchler MW. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Dig Surg* 1994; 11: 378–86.
- Trede M, Saeger HD, Schwall G, Rumstadt B. Resection of pancreatic cancer – surgical achievements. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 121–8.
- Balcol JH, Rattner DW, Warsaw AL, Chang Y, Fernandez del Castillo C. Ten year experience with 733 pancreatic resections. Changing indications, older patients and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001; 136: 391–8.

-
15. Gouma DJ, de Wit LT, van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: Risk factors and impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000; 232: 786-95.
 16. Neoptolomeos JP, Dunn JA, Moffitt DD, Almond J et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-85.
-