

Rak trzustki jest nierozwiązanym problemem w chirurgii trzustki. Przyjmuje się, iż mniej niż 20 proc. chorych nie przeżywa roku od postawienia rozpoznania raka trzustki. Celem pracy jest przedstawienie stanu zaawansowania choroby, możliwości zastosowania leczenia radykalnego oraz wyników leczenia w dwu grupach chorych: bez i z zastosowaniem chemioterapii pooperacyjnej. W latach 1992-98 z powodu raka trzustki operowano 114 chorych. U 49 pacjentów wykonano operacje resekcyjne: 26 standartowych pankreatoduodenektomii metodą Whipple'a, 10 rozszerzonych pankreatoduodenektomii metodą Whipple'a, 4 całkowite pankreatoduodenektomie ze splenektomią, 9 resekcji obwodowych – trzonu i ogona trzustki ze splenektomią oraz usunięciem otaczających tkanek. Pozostałych 65 chorych nie kwalifikowano do operacji resekcyjnych: u 34 wykonano operacje odbarczające i aż u 31 chorych wykonano tylko laparotomię zwiadowczą. W grupie chorych leczonych w latach 1996-98: u 13 stosowano pooperacyjną chemioterapię. Okres przeżycia chorych po operacji resekcyjnej wynosił od 7 do 42 mies. Czas przeżycia pacjentów po operacjach odbarczających wynosił od 8 do 14 tyg., zaś chorych nie kwalifikujących się do innych procedur niż laparotomia wynosił średnio 6 tyg. Nie stwierdzono wyraźnej zależności czasu przeżycia od zastosowanej chemioterapii. Z naszej analizy wynika, iż chorzy zgłaszają się w większości z daleko zaawansowanym procesem npl. W przypadkach operacji rozszerzonych uzyskuje się nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia. Wydaje się, iż dodatni wpływ na zwiększenie 5-letniej przeżywalności chorych z rakiem trzustki może mieć przede wszystkim wczesna diagnostyka.

Słowa kluczowe: rak trzustki, chirurgia, chemioterapia, przeżywalność

Późna wykrywalność, zaawansowanie i wyniki leczenia raka trzustki

Delayed diagnosis, advancement and results of treatment of pancreatic cancer

Mieczysław Jesipowicz¹, Sławomir Rudzki¹, Jacek Jesipowicz¹, Jacek Piłat¹, Przemysław Matras²

WSTĘP

Rak trzustki jest znany z powodu złego rokowania. Cechuje się też najgorszym wskaźnikiem przeżywalności ze wszystkich nowotworów żołądkowo-jelitowych i najniższym pięcioletnim przeżyciem spośród raków: płuc, piersi, okrężnicy, żołądka i gruczołu krokowego. Przyjmuje się, że mniej niż 20 proc. chorych nie przeżywa roku od rozpoznania raka trzustki [1]. Złe wyniki leczenia raka trzustki są spowodowane skąpyimi objawami we wczesnym okresie choroby i chociaż dysponujemy coraz nowszymi metodami diagnostycznymi, wczesna wykrywalność nowotworu jest niska. Ból, żółtaczka, zaburzenia opróżniania żołądka spowodowane miejscowym naciekami npl są objawami zaawansowanej choroby z tendencją do przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i do wątroby. Rak trzustki jest więc nadal nierozwiązanym problemem w chirurgii trzustki i stanowi wyzwanie dla chirurgów, onkologów i biologów molekularnych.

Dzięki zmniejszeniu ilości powikłań pooperacyjnych w resekcyjnej chirurgii trzustki, pankreatoduodenektomia metodą Whipple'a, całkowita pankreatektomia czy lewostronna pankreatektomia [2, 3] są obecnie akceptowane jako metody z wyboru w leczeniu raka trzustki [4]. Uważa się, że nowotwór trzustki rozprzestrzenia się do tkanek zaotrzewnowej bardzo wcześnie i guz, który w mięszu trzustki ma ok. 1 cm średnicy, daje przerzuty do węzłów chłonnych do 30 proc. przypadków [5].

Kierując się tymi przesłankami, aby zwiększyć prawdopodobieństwo leczących operacji, wprowadzono technikę rozszerzonej czy regionalnej pankreatektomii. Pojęcie to obejmuje usunięcie oprócz zmienionego chorobowo narządu, także tkanek przestrzeni zaotrzewnowej zawierających naczynia i węzły chłonne, z oczyszczeniem z nich dużych naczyń krwionośnych: żyły wrotnej, tętnicy i żyły krezkowej górnej, tętnic pnia trzewnego [6]. Innymi metodami opóźniania wystąpienia miejscowych nawrotów i przerzutów oraz wydłużenia przeżycia są:

▀ przed- lub pooperacyjna chemioterapia,

▀ radioterapia przedoperacyjna,
▀ radioterapia śródoperacyjna, jak również łączenie tych metod [7].

Zamiarem autorów jest przedstawienie stadium zaawansowania choroby osób przyjmowanych do leczenia, możliwości zastosowania rozszerzonej pankreatektomii oraz wyników leczenia w dwóch grupach chorych: bez i z zastosowaniem chemioterapii pooperacyjnej.

MATERIAŁ I METODY

W latach 1992-1998 z powodu raka trzustki operowano 114 chorych. Trzydziestu trzech chorych, leczonych w latach 1996-1999, było objętych programem prospektywnym randomizowanym. Średni wiek chorych wynosił 60,2 (25-81 lat). Chorzy zgłaszali się z powodu: bólów w nadbrzuszu – 79 proc., spadku masy ciała – 52 proc., żółtaczki – 44 proc., wymiotów – 18 proc., gorączki – 14 proc. Objawy choroby w pojedynczych przypadkach trwały od 1 do 7 miesięcy, w największej grupie chorych od 2 do 4 miesięcy. Rozpoznanie przedoperacyjne ustalono na podstawie dokładnego wywiadu, badania fizykalnego, USG jamy brzusznej, CT (tomografii komputerowej), często ERCP i ewentualnie badania naczyniowego.

Na 114 chorych u 49 w stadium I i II nowotworu wykonano operacje resekcyjne, u 34 operacje odbarczające i u 31 chorych tylko laparotomię zwiadowczą (stadium IV). W grupie operacji resekcyjnych wykonano:

- ▀ 22 standardowe pankreatoduodenektomie sposobem Whipple'a,
- ▀ 10 rozszerzonych pankreatoduodenektomii sposobem Whipple'a,
- ▀ 4 całkowite pankreatoduodenektomie ze splenektomią,
- ▀ 9 resekcji obwodowych – trzonu i ogona trzustki ze splenektomią oraz usunięciem otaczających tkanek.

U 4 chorych w stadium III nowotworu wykonano paliatywne pankreatoduodenektomie sposobem Whipple'a. W grupie 34 operacji odbarczających, u chorych w stadium III lub IV raka trzustki, wykonano: 22 choledochodu-

¹ I Katedra Chirurgii, Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Lublinie

² Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie

Carcinoma of pancreas is an unsolved problem in pancreatic surgery. It is assumed that less than 20% of patients do not survive 1 year after the diagnosis. The aim of the present study is to present cancer advancement, the possibility of radical treatment and the results of treatment in two groups: with and without postoperative chemotherapy. There were 114 patients operated on for pancreatic cancer. Resective operations were performed on 49 patients: 26 standard Whipple pancreato-duodenectomies, 10 extended Whipple procedures, 4 total pancreatoduodenectomies with splenectomy, 9 distal resections – body and tail of pancreas with splenectomy and removal of surrounding tissue. The other patients were not qualified for resectional operation: 34 underwent by-pass operations and as many as 31 for exploratory laparotomy. In the group treated between 1996-98 in 13 patients postoperative chemotherapy was introduced. Patients' survival who underwent resectional procedure ranged from 7 to 42 months. Survival of patients who underwent by-pass operations ranged from 8 to 14 weeks and median survival of patients after exploratory laparotomy was 6 weeks. We do not find clear dependence of the length of the survival on the chemotherapy applied. On the basis of our material we can conclude that patients are admitted with advanced pancreatic neoplasm process. Extended procedure allowed to achieve slight increase in median survival. It seems that early diagnosis can increase 5-year survival.

Key words: adenocarcinoma pancreatis, surgery, chemotherapy, survival

odnostomie w tym 6 chorych z gastrojejunostomią, 4 gastro-jejunostomie z drenażem dróg żółciowych drenem T, 7 choledochostomii sposobem Kehra, 1 cholecystostomią oraz 2 virsungostomie na drenie T. O nieresekcyjności zmiany nowotworowej decydowały przeżycia do wątroby oraz charakter nacieku nowotworowego żyły wrotnej, tętnicy kręzkowej górnej, pnia trzewnego, aorty, narządów sąsiednich i przestrzeni zaotrzewnowej.

U 11 chorych operowanych w okresie 1995-98 w stadium I, II oraz III zastosowano pooperacyjną chemioterapię. Po wygojeniu rany pooperacyjnej stosowano dożylnie 25 mg kwasu folinowego, a następnie, po 30 minutach powolny wlew dożylny 5-fluorouracylu w dawce 370 mg/m² przez 5 kolejnych dni. Jednocześnie pacjenci przyjmowali Etoposid 100 mg/m² dziennie. Ten pięciodniowy cykl powtarzany był co 4 tygodnie sześciokrotnie. Z powodu wyniszczenia nie stosowano chemioterapii u chorych w IV stadium raka. Objawy uboczne chemioterapii oceniano według skali Korfańskiego. Badania kontrolne wykonywano co 3 miesiące przed rokiem 1996, w późniejszych latach co 2 miesiące przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie chorych o dłuższym czasie przeżycia kontrolowano co 6 miesięcy.

U 107 chorych rak został potwierdzony badaniem histopatologicznym. W 82 proc. stwierdzono gruczolakoraka przewodowego (91 chorych), pozostałe przypadki to: cystadenocarcinoma – 7, carcinoma glandularis – 4, carcinoma alveolaris – 2, carcinoma solidum – 3 przypadki.

WYNIKI

Okres przeżycia chorych po operacji resekcyjnej wynosił od 7 do 42 mies. Czas przeżycia chorych po resekcjach standardowych wynosił od 7 do 30 mies., średnio 16 mies. Pacjentów tych nie poddawano chemioterapii.

W grupie chorych, u których wykonano 23 rozszerzone resekcje trzustki, średnie okresy przeżycia wynosiły 18 mies. bez chemioterapii (jeden chory zmarł 15 mies. po operacji z powodu zawału mięśnia sercowego) oraz 20 mies. po 6-miesięcznej chemioterapii (u jednej chorej po rozszerzonej operacji metodą Whipple'a chemioterapię przerwano w 5. mies. ze względu na wczesną wznowę oraz postępujące wyniszczenie). Trzech pacjentów znajduje się w okresie obserwacyjnym z przeżyciem 42 mies. (dwóch po chemioterapii) oraz trzech z przeżyciem 24 mies. (dwóch po chemioterapii).

U 4 chorych po przebytych resekcjach paliatywnych obserwowano przeżycie 8 i 11 mies. (bez chemioterapii) oraz dwukrotnie 12 mies.

Zgonów pooperacyjnych nie było. Drenaż jamy otrzewnej utrzymywano od 8 do 18 dni. U 4 chorych obserwowano krótkotrwały, ską-

py wyciek płynu trzustkowego z drenu asekurującego zespolenie trzustkowo-jelitowe oraz u trzech innych chorych krótkotrwały wyciek żółci z zespolenia przewodowo-jelitowego. Przetoki zostały wygojone metodami zachowawczymi. U 3 chorych wystąpiła konieczność reoperacji, u 2 chorych z powodu niedrożności zespolenia żołądkowo-jelitowego wykonano powtórne zespolenie, u jednego chorego we wczesnym okresie pooperacyjnym wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego. U 5 chorych doszło do niewydolności oddechowo-kръżeniowej wymagającej intensywnego leczenia farmakologicznego i fizykoterapii. Zgony pacjentów (z wyjątkiem jednego zawału serca) następowały z powodu wznowy miejscowej i przerzutów do wątroby. Troje chorych po rozszerzonej operacji Whipple'a nie przeżyło 12 mies., dwoje z nich otrzymało chemioterapię pooperacyjną.

Czas przeżycia pacjentów po zabiegach odbarczających wynosił od 8 do 14 tyg. (średnio 9). U sześciu chorych stosowano chemioterapię, czas ich przeżycia nie różnił się od czasu przeżycia chorych, którzy chemioterapii nie otrzymywali.

Średni czas przeżycia chorych po laparotomii wynosił 6 tyg.

WNIOSKI I OMÓWIENIE

Wykrywalność, a w następstwie wyniki leczenia raka trzustki są złe. Tylko 40 proc. leczonych kwalifikowano do operacji *leczącej*, 33 proc. do zabiegów odbarczających i aż 31 proc. tylko do laparotomii.

Średni czas przeżycia chorych po rozszerzonej resekcji wynosi 19,4 mies. [8]. W obecnej, 4-letniej obserwacji, przeżycie 1-, 2- i 3-letnie wynosi odpowiednio 60,9 proc., 30,4 proc., 13 proc. Te dane są zbliżone lub nieznacznie lepsze od podawanych przez innych autorów [9, 10]. Średnie przeżycie chorych po standardowej resekcji – 16 miesięcy [11] jest niższe w porównaniu do grupy z rozszerzoną resekcją, co może sugerować większą skuteczność rozszerzonej resekcji. Część autorów nie stwierdza różnicy w przeżywalności chorych po rozszerzonej i standardowej resekcji [10]. Resekcje paliatywne w nowotworach trzustki są postępowaniem kontrowersyjnym. W naszej opinii wybór tego sposobu leczenia w ośrodku o dużym doświadczeniu w chirurgii trzustki jest właściwy. Czas przeżycia leczonych przez nas 4 chorych po resekcji paliatywnej był znacząco dłuższy niż w grupie chorych po operacjach odbarczających ze stadium III nowotworu. Może tu mieć znaczenie również zasada doboru chorych do tego rodzaju resekcji [12].

Wydaje się, iż chemioterapia nie wpływa znacząco na zwiększenie przeżywalności w grupie chorych resekcyjnych, chociaż różnica w grupie bez i z chemioterapią wynosi ok. 2 mies. [13]. Natomiast nie wydaje się, aby chorzy z zaawansowanym nowotworem odnieśli jakiegokolwiek korzyści, tj. przedłużenie lub poprawę komfortu życia [14].

Chemioterapia była przez chorych dość dobrze tolerowana. Poza nudnościami, którym zapobiegano środkami farmakologicznymi, nie obserwowano żadnych uciążliwych objawów ubocznych lub wymagających jej przerwania.

Nie oczekiwaliśmy tak wczesnego miejscowego nawrotu choroby i zgonów chorych po rozszerzonej operacji Whipple'a, jak w 7., 9. czy 10. mies. (również w grupie chorych z chemioterapią). Zgadza się z opinią, iż w węzłach chłonnych i otaczającej tkance miękkiej występują mikroprzerzuty, które nie są wykrywane w rutynowym badaniu histopatologicznym [15, 16], a które negatywnie wpływają na wyniki leczenia gruczolakoraka trzustki. Należy podkreślić, iż rak trzustki bardzo późno daje wyraźne objawy choroby skłaniające chorego do wizyty u lekarza, dlatego resekcyjność guza nowotworowego wynosi do 20 proc. [1, 15, 17]. W okresie bezobjawowym lub skąpych objawów choroby, prawdopodobnie rozprzestrzeniają się mikroprzerzuty niekoniecznie tylko do węzłów chłonnych. Na podstawie własnych doświadczeń uważamy, że poprawy wyników należy oczekiwać we wcześniejszej diagnostyce, która pozwoliłaby na wczesną resekcję zmienionego narządu z wycięciem węzłów chłonnych i szerokim usunięciem tkanki łącznej otaczającej gruczoł z potencjalnymi drogami splotu chłonki.

PIŚMIENNICTWO

1. Warshaw L, Fernandez del Castillo C. *Pancreatic carcinoma*. N Engl J Med 1992; 326: 455-65.
2. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. *One hundred and forty – five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality*. Ann Surg 1993; 217: 430-8.
3. Jesipowicz M, Rudzki S, Stettner S, Kosut Z, Jesipowicz J. *The choice of operation method in chronic pancreatitis complicated by pseudocyst lesion*. Internat Proc Div of 2nd World Congress J.H.P.B.A. Bologna; Monduzzi Editore 1996; 1051-6.
4. Sperti, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. *Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas*. Br J Surg 1996; 83: 625-31.
5. Hopt UT. *Pancreas – Overview*. European I.H.P.B.A. Congress Athens'95 1995; 21-4.
6. Fortner JG. *Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla and other related sites*. Ann Surg 1984; 199: 418-25.
7. Splinter TAW, Overtop H, Kok TC, Jeekel J. *Adjuvant chemotherapy after resection of adenocarcinoma of the peri – ampullary region and head of the pancreas*. J Cancer Res Clin Oncol 1989; 115: 200-2.
8. Yeo CJ, Cameron JL. *Improving results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. World J Surg 1999; 23: 907-12.
9. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TU, Von Heerden JA. *Long – term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving?* Ann Surg 1995; 221: 59-66.
10. Pedrazzoli S, Dicarolo V, Dionigi R, et al. *Standard Versus Extended Lymphadenectomy Associated With Pancreatoduodenectomy in the Surgical Treatment of Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas*. Ann Surg 1998; 228: 508-17.
11. Dicarolo V, Balzano G, Zerbi E. *Pancreatic cancer resection in elderly patients*. Br J Sur 1998; 85: 607-10.
12. Gouma DJ, van Dijkum E, van Geenen RC, van Gulik TM, Obertop H. *Are there indications for palliative resection in pancreatic cancer?* World J Surg 1999; 23: 954-9.
13. Selch MT, Parker RG. *Results in the management of locally unresectable pancreatic carcinoma*. Am J Clin Oncol 1986; 9: 139-45.
14. Van der Schelling GP, Jeekel J. *Palliative chemotherapy and radiotherapy for pancreatic cancer: is it worthwhile?* World J Surg 1999; 23: 950-3.
15. La Valle J, Martinez DA, Sobel D, Deyoung B, Martin EW. *Assessment of disseminated pancreatic cancer: A comparison of traditional exploratory laparotomy and radioimmunoguided surgery*. Surg 1997; 122: 867-73.
16. Demeure J, Doffek KM, Komorowski RA, et al. *Molecular metastases in stage I pancreatic cancer: Improved survival with adjuvant chemotherapy*. Surgery 1998; 124: 663-9.
17. Fabre JM, Houry SManderscheid JC, Huguier M, Baumel H. *Surgery for left – sided pancreatic cancer*. Br J Sur 1996; 83: 1065-70.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. **Mieczysław Jesipowicz**
I Katedra Chirurgii, Klinika Chirurgii Ogólnej
i Transplantacyjnej Akademii Medycznej
ul. Jaczewskiego 8
20-090 Lublin

Część danych zawartych w pracy otrzymano w wyniku realizacji programu badawczego KBN Nr 4PO5C 043 11p 03.