



ГРАНИЧНО РЕЗЕКТАБИЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ НА ГЛАВАТА НА ПАНКРЕАСА – „АВС“ КРИТЕРИИ ЗА ОЦЕНКА

А. Петреска, К. Драганов

Клиника на чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия
Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, София

BORDERLINE RESECTABLE PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA – “ABC” ESTIMATION CRITERIA

A. Petreska, K. Draganov

Department of Liver, Biliary, Pancreatic and General Surgery
Acibadem City Clinic, University Hospital Tokuda, Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Предоперативната преценка за резектабилността при карцином на главата на панкреаса (КГП) продължава да е проблем. В практиката навлизат и се прилагат рутинно все по-информативни диагностични методи, но никой от тях не предлага близка до 100% чувствителност, специфичност и достоверност. Много по-лесно е да се докаже иноперабилност, отколкото операбилност. Терминът „гранично резектабилен КГП“ също крие предизвикателства за хирурга. Настоящият литературен обзор разглежда тези проблеми от различни гледни точки и предлага актуалните към момента критерии при вземане на решението за извършване на операцията. Тъй или иначе, последната преценка става след интраоперативната експлорация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Карцином на главата на панкреаса (КГП), Резектабилен КГП, Гранично резектабилен КГП

SUMMARY

Preoperative judgement of pancreatic head cancer (PHC) resectability is still a problematic issue. More and more informative diagnostic methods are routinely used in everyday practice but none of them offers near to 100% sensitivity and specificity. It's much easier to prove unresectability than resectability. The definition of “Borderline resectable PHC” is also a surgical challenge. The review of literature offered treats some of these problems from different points of view and gives current highlights and decision-making criteria. The final judgment of resectability is however made after surgical exploration.

KEY WORDS: Pancreatic Head Cancer (PHC); Resectable PHC; Borderline resectable PHC

ВЪВЕДЕНИЕ

Съгласно консенсуса на American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) неметастазиращият панкреатичен дуктален аденокарцином (PDAC) от хирургична гледна точка бива резектабилен (Resectable=R-PDAC), гранично резектабилен (Borderline Resectable=BR-PDAC) и нерезектабилен [1].

През 2014 год. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) публикуват рентгенологични критерии за R-PDAC и BR-PDAC [2]. Допълнително NCCN формулират дефиниция на „радиологично резектабилен тумор“. Резектабилни тумори са тези, при които няма далечни метастази и няма данни за ангажиране на магистралните съдове – v.mesenterica sup. или v.portae (SMV, PV), tr. coeliacus (CT), a.hepatica com. (CHA) и a.mesenterica sup. (SMA), което се доказва с „чисти“ мастни планове около тях. Критерии за гранична резектабилност са отново липсата на далечни метастази, но със съдово ангажиране в един от следните три варианта:

(1) инфилтрацията на SMV или на PV с разрушаване/оклузия, но с наличие на подходящ за резекция и заместване на проксимален и дистален сегмент;

(2) ангажирането на гастро-дуоденалната артерия до ниво на CHA +/- ангажиране на CHA на малък сегмент, но без засягане на СТ;

(3) инфилтрацията на SMA < 180° от циркумференцията на съдовата стена.

Критериите, посочени в ръководството на CNNC (CNNC guidelines) за R-PDAC и BR-PDAC се базират на данните от образната диагностика (основно КАТ) и са сред най-често използваните в практиката.

Терминът BR-PDAC е често използвана дефиниция, както и ключова дума и цел на редица проучвания. Но проблемът е, че в различните страни, школи и дори различните центрове в една и съща държава дефинициите за BR-PDAC се различават в един или друг аспект [3].

„АВС“ методът при панкреатичната резекционна хирургия

Окончателна преценка за резектабилността или не на всеки един КГП се прави от хирурга интраоперативно [3].

Обикновено се започва с достъп до и дисекция около тумора. От тези първоначални данни от една страна, както и от данните от предоперативната образна диагностика се заключава, че случаят е резектабилен, гранично резектабилен или нерезектабилен. И хирургичните (интраоперативни) критерии, и тези от образната диагностика, най-вече рентгенологични (КАТ, конвенционална и ендоскопска ехография, ЯМР, PET-CT) представляват по своята същност анатомични критерии [3].

Биологичното поведение на карцинома на панкреаса (или биологични критерии) е изключително важно при преценката за резектабилността [3]. В бъдеще това значение ще нараства успоредно с обогатяването на познанията ни върху генетичните основи на карциногенезата и склонността на КГП за локална инвазия и метастазиране.

Друг важен момент при вземане на решение за агресивна панкреатична хирургия е и преценката на статуса на пациента (кондиционни критерии), който позволява или не да се понесе оперативната и анестезиологичната травма.

Биологичните и кондиционните критерии за резектабилност на КГП са публикувани за пръв път от М.Н. Katz et al. през през 2008 год. в „Journal of American College of Surgeons“ [4], но дълго време не са били включени в дефиницията за BR-PDAC, а тя се е базирала единствено на анатомичните критерии.

Идеята да се акцентира вниманието на хирурзите комплексно върху задълбочен прочит на критериите за BR-PDAC и да се постигне международен консенсус са били тема на XX-та среща на IAP (International Association of Pancreatology), Sendai, Japan, 2016 [3]. S. Isaji и C. Wolfgang са председатели на симпозиума, като са поканили за участие редица водещи експерти от цял свят, публикували свои изследвания и проучвания върху проблемите на BR-PDAC.

Каква е основната концепция на дефинирането на BR-PDAC от IAP, 2016?

Консенсусното становище включва една по-широка дефиниция на BR-PDAC, която оценява не само анатомичните характеристики на първичния тумор, но така също и неговата биология, както и физиологичните особености на всеки отделен пациент. Този подход е наречен ‘ABC’ method, взиман от алгоритъма на MD Anderson Cancer Centre [4]. Какво точно представляват „АВС“ критериите? При това се отчитат фактори критерии в три направления, важни преди вземане на решение за извършване на ДХПЕ:

- анатомични данни (Anatomic definition);
- биологично поведение на тумора (Biological definition);
- състояние на пациента по органи и системи (Conditional definition).

„А“ - Анатомични критерии за резектабилност при BR-PDAC

Анатомичната дефиниция на BR-PDAC касае туморите, за които съществува голям риск за рецидив, т.нар. „margin-positive resection“ или още R1- или R2-резекции [3]. Това е допустимо основно за случаите, при които хирургията е определена като първа стъпка в мултимодалния подход. В подобни ситуации неoadjuвантна химио- или химио-лъчелечение може да допринесе съществено за постигане на R0-резекция. Базирайки се на образните диагностични методи, BR-PDAC съвпадат с дефинициите, дадени от NCCN.

Размерът на КГП е един от „А“-елементите и е основна детерминанта за резектабилност. Agarwal et al. установяват, че 83% от туморите ≤ 20 mm могат да се отстранят хирургично срещу едва 7% при размери > 30 mm [5]. Големината на тумора има връзка и с далечната преживяемост. По данни на Japanese Pancreatic Cancer Registry този показател при стадий I ($T < 2$ cm) е далеч по-добър в сравнение със стадий IIIb ($T > 2$ cm), респ. 58% срещу 17% [6]. През далечната 1986 год. J. Ajiyama и сътр. публикуват в Nihon Rinsho серия от 79 болни с КГП с $T < 1.0$ cm и докладват 100% 5-годишна преживяемост [7].

Мезопанкреасът (МП) е друга анатомична детерминанта от системата „АВС“. Концепцията за тотална мезопанкреатична екцизия (ТМПЕ) при ДХПЕ е породена от стремежа за подобряване на далечните резултати. МП е ретропанкреатична, плътна, съединително-тъканна структура, богата на нервни влакна и периневрални лимфатици [8]. Тя няма фасциална обвивка и ясно дефинирани анатомични граници, т.е. не е „мезо“ в точния анатомичен смисъл. Допълнително МП няма собствени кръвоносни съдове и не фиксира панкреаса към задна коремна стена [9, 10]. Поради това някои автори отричат съществуването на МП [10]. Обратно, други абсолютизират значението му, твърдейки, че без ТМПЕ всяка ДХПЕ на практика е сигурна R1 резекция [8, 9].

„В“ - Биологични критерии за резектабилност при BR-PDAC

Биологичната дефиниция на BR-PDAC включва случаи, при които находките (клинични, лабораторни, инструментални) предполагат (но не доказват сигурно) екстрахепатални (метастатични) лезии.

Високият процент на локални рецидиви след потенциално радикална ДХПЕ се дължи на склонността на КГП към ранно лимфогенно метастазирание и перипанкреатична инфилтрация по хода на нервните плексуси [8]. Последната се установява в 74% от патохистологично изследваните препарати след ДХПЕ [9, 10], а метастазирание в повече от две групи лимфни възли - в 20-77% [8, 11].

Логичното тълкуване на тези данни предполага, че разширената „свръх радикална локална резекция + разширена лимфна дисекция“ би подобрила свободна от болест преживяемост и общата преживяемост. Но такива свръх агресивни подходи, напр. регионалната панкреатектомия на Fortner [12, 13] или резекциите на SMV и PV [14-16] не оправдават очакванията и отдавна са изоставени. Редица рандомизирани мултицентрови проучвания доказват, че и разширената лимфна дисекция не подобрява сигнификантно далечната прогноза [17-21]. ESMO в ръководството си от 2015 год. препоръчва отстраняване на минимум 10 регионални лимфни възли [22].

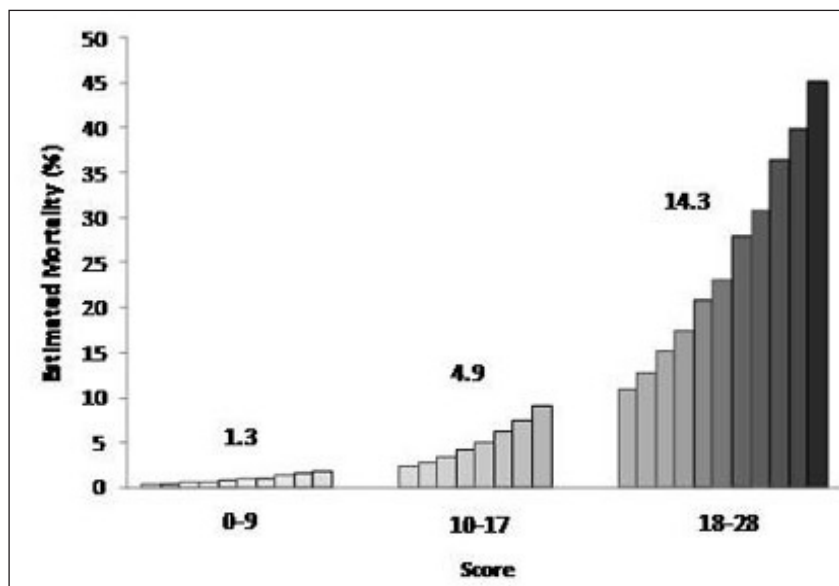
Интересна е дискусията и относно правилната тактика и прогностичната роля на парааорталния лимфнодуларен статус [11]. Тези лимфни възли са екстрарегионални за панкреаса и метастазите в тях се отчитат като „М“, като се установяват в 11-26% от случаите [11, 23-25]. Ползата от парааортална лимфна дисекция при КГП е дискутабилна и все още не е приета като стандарт [11]. Редица проучвания доказват лошата далечна прогноза при метастатични PALN и дори подчертават, че ДНРЕ в тези случаи е неоправдана [25-29].

„С“ - Кондиционни критерии за резектабилност при BR-PDAC

Дефиницията за състоянието на пациента с BR-PDAC включва групи от пациенти с лош пърформанс-статус и/или тежък коморбидитет, което ги прави високо рискови за възникване на усложнения и смъртност след резекционна панкреатична хирургия, дори и при постигане на R0.

За прецизна оценка са „С“ е предложена скорингова система, базираща се на много предоперативни данни, нар. „Surgical Outcomes Analysis and Research (SOAR) Pancreatectomy Score“ и може да се изчислява директно в сайта www.umassmed.edu/surgery/toolbox/panc_mortality_custom/ [30]. Първата стъпка е изчисляване на коморбидитета по системата на Charlson [31]. В зависимост от отсъствието или наличието на едно от изброените по-долу заболявания се дават съответно „0“ или „1“ точки: СПИН; Мозъчно-съдова болест; Хемиплегия; Деменция; Хронична пулмопатия; Застой на сърдечна недостатъчност; Миокарден инфаркт; Периферна съдова болест; Захарен диабет без/с трайни органни увреждания; Лека/умерено тежка чернодробна увреда; Тежка чернодробна увреда; Бъбречна увреда; Ревматологична болест; Пептична язва. Сборът от 0, 1-2 или ≥ 3 точки поставя пациента съотв. в група 1, 2 или 3 по Charlson. Втората стъпка е изчисляването на общия сбор точки, свързани с риска. В тази втора схема за изчисляване са включени: Възраст (< 60 год, 60-79 год., ≥ 80 год.); Група по Charlson; Пол; Диагноза (карцином, метастаза, бенигнен процес, хистологично неясно заболяване); Планирана оперативна интервенция (ДХПЕ, лява резекция, цен-

трална резекция); Обем на хирургична дейност на центъра (1-9, 10-32, >32 операции/годишно). Общият сбор точки поставя пациента с предстояща панкреатична резекция в една от следните 3 групи: 0-9т., 10-17т., 18-28т., като пропорционално на това нараства и рискът от ранна постоперативна смъртност (фиг.1).



Фиг. 1. Ранен постоперативен морталитет след панкреатични резекции в зависимост от общия сбор точки (от http://www.umassmed.edu/surgery/toolbox/panc_mortality_custom)

ниално от стента) от тумор, лимфни възли, чуждо тяло, холангит и др. Причините за FRJ са много и не докрай проучени – предходна хепатоцитна увреда, хиперестрогенемия (ендогенна или медикаментозно предизвикана), директно чернодробно увреждане от контрастното вещество, инжектирано по време на ЕРХПГ и др. [32-34]. FRJ има доказана роля за по-висока честота на постоперативния морбидитет и морталитет след ДХПЕ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Относителният дял на резектабилните случаи на КГП остава трайно под 25%. Липсват предоперативни критерии от образните диагностични методи, които са близки до 100% чувствителност, специфичност и достоверност да посочват и прогнозираат резектабилността. „АВС“-критериите трябва да се използват рутинно в практика. Правилната им интерпретация може да намали относителния дял на експлорациите, както и да намали ранния постоперативен морталитет и специфичен морбидитет.

REFERENCES / КНИГОПИС

1. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 1727–1733.
2. NCCN pancreatic adenocarcinoma guidelines. Version 1. 2014. 10.
3. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol*. 2018; 18(1):2-11.
4. M.H. Katz, P.W. Pisters, D.B. Evans et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease *J Am Coll Surg*. 2008; 206: 833-846.
5. Agarwal B, Correa AM, Ho L. Survival in pancreatic carcinoma based on tumor size. *Pancreas* 2008;36:e15-20.
6. Egawa S, Toma H, Ohigashi H et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 2012;41:985–992.
7. Ariyama J, Suyama M, Ogawa K, Ikari T. [Screening of pancreatic neoplasms and the diagnostic rate of small pancreatic neoplasms] *Nihon Rinsho*. 1986;44:1729–1734.
8. Gockel I, Domeyer M, Wollpscheck T et al. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. *World J Surg Oncol*. 2007; 5:44-51.

9. Peparini N, Chirletti P. Mesopancreas: a boundless structure, namely R1 risk in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1303-8.
10. Sharma D, Isaji S. Mesopancreas is a misnomer: time to correct the nomenclature. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(12):745-749.
11. Lin JY, Zhang XM, Kou J T et al. Analysis of prognostic factors for pancreatic head cancer according to para-aortic lymph node. *Cancer Med.* 2016; 5(10): 2701–2707.
12. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME. Regional pancreatectomy: En bloc pancreatic, portal vein and lymph node dissection. *Ann Surg.* 1977;186:42–50.
13. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surgery.* 1973;73:307–320.
14. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, Weber JC, Boudjema K, Wolf PD. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile. *Am J Surg.* 2001;182:120–129.
15. Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M et al. Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 2003;186:149–153.
16. Van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery.* 2001;129:158–163.
17. Brown HM, Ahrendt SA, Komorowski RA et al. Immunohistochemistry and molecular detection of nodal micrometastases in pancreatic cancer. *J Surg Res.* 2001;95:141–146.
18. Henne-Bruns D, Vogel I, Luttgies J et al. Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg.* 2000;24:595–601.
19. Mukaiya M, Hirata K, Satoh T et al. Lack of survival benefit of extended lymph node dissection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: retrospective multi-institutional analysis in Japan. *World J Surg.* 1998;22:248–252.
20. Pedrazzoli P, DiCarlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg.* 1998;228:508–517.
21. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized control trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg.* 2002;236:355–368.
22. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26(Suppl 5):v56–v68.
23. Murakami Y, Uemura K, Sudo T et al. Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J. Surg.* 2010; 34:1900–1907.
24. Sho M, Murakami Y, Motoi F et al. Postoperative prognosis of pancreatic cancer with para-aortic lymph node metastasis: a multicenter study on 822 patients. *J. Gastroenterol.* 2015;50:694–702.
25. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T et al. The role of para-aortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 203:345–352.
26. Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM. Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013; 144:1316–1326.
27. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale P et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol. Clin. North Am.* 2012;50:407–428.
28. Sakai M, Nakao A, Kaneko T et al. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery.* 2005; 137:606–611.
29. Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A et al. Outcome of paraaortic node-positive pancreatic head and bile duct adenocarcinoma. *Am. J. Surg.* 2004; 187:736–740.
30. Ragulin-Coyne E, Carroll JE, Smith JK et al. Perioperative mortality after pancreatectomy: a risk score to aid decision-making. *Surgery.* 2012; 152(3 Suppl. 1): S120–S127.
31. Charlson, ME et al. *J Chron Dis.* 1987; 40(5):373-83.
32. Kim HR, Lee CH, Kim YW et al. Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:750–4.
33. Patani O, Foulkes SL, Njie R, Aspinall RJ. Prolonged cholestasis induced by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Frontline Gastroenterol.* 2010 Jul; 1(2): 121–124.
34. Lee HM, Bonis PA, Kaplan MM. Persistent cholestatic jaundice after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2006;101:204–5.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р Анастазия Петреска
 Клиника на чернодробна, жлъчна, панкреатична и
 обща хирургия
 Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда
 София, 1404, бул. „Н.Й.Вапцаров“ 51 Б
 E-mail:adelazib@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Dr. Anastazija Petreska
 Department of Liver, Biliary, Pancreatic and General
 Surgery
 Acibadem City Clinic, University Hospital Tokuda
 51 " N.Y.Vaptsarov ", blvd., 1404 Sofia, Bulgaria
 E-mail:adelazib@yahoo.com