

Kirurgisk behandling av cancer pancreatis

*- Utvidet venereseksjon og dets betydning for morbiditet,
mortalitet og overlevelse*

Yangchen Dhondup Holmen, stud.med.
(kull H06)



Prosjektoppgave for Profesjonsstudiet ved medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Veileder: Professor dr. med. Trond Buanes,

Oslo universitetssykehus

September 2011

Innholdsfortegnelse

1.	<u>ABSTRACT</u>	3
2.	<u>INNLEDNING</u>	5
3.	<u>METODE</u>	6
3.1.	LITTERATURSØK	6
3.2.	ANDRE KILDER	7
4.	<u>RESULTATER</u>	8
4.1.	MORBIDITET OG MORTALITET	8
4.2.	OVERLEVELSE	10
5.	<u>DISKUSJON</u>	13
6.	<u>LITTERATURHENVISNINGER</u>	23

Abstract

Background

Ductal adenocarcinoma is the most common type of pancreatic cancer. In the US and Norway it is the fifth leading cancer-related cause of death. Pancreatic cancer presents with few initial symptoms. Most often nausea, vomiting, back-pain, icterus and other clinical manifestations appear at a late stage. The longer before the diagnosis is determined, the more difficult treatment of the cancer becomes and the poorer the prognosis. Inoperable patients due to locally advanced cancer, involving the portal vein and the superior mesenteric vein, can be offered resection, if mesenteral vessels are reconstructed. This paper is initiated to illuminate this topic, and summarize current knowledge of mortality, morbidity and survival after this more comprehensive surgical procedure.

Methods

This is a literature study and the search engines that have been used are Pubmed and Google Scholar with different keywords. I have also used the following websites; krefregisteret.no and kreftforeningen.no.

Discussion

Ever since Fortner introduced "regional pancreatectomy", this issue has been under debate. The question still remains of whether portal- and superior mesenteric vein resection is safe, and can be done with acceptable morbidity and mortality. Nevertheless, an increasing number of hospitals show a positive attitude towards this procedure, and the current literature suggests that this can be done without increased mortality or morbidity. By performing such a procedure we can increase the number of patients who may undergo curative resections. Therefore this should always be considered, in cases of suspected vein-involvement. Still, it should only be done in carefully selected patients, at high-volume centres, with well-trained surgeons. Furthermore, it should only be done when we can expect negative resection margins. In addition to surgery one should also consider multimodal treatment.

Main results from recent literature/conclusion

There are no significant differences neither in morbidity, mortality nor long term survival after pancreaticoduodenectomy, with or without reconstruction of the portal vein and/or the superior mesenteric vein.

Innledning

Pankreas adenocarcinom er den vanligste type pankreascancer. I USA utgjør det den 4. hyppigste kreftårsaken til død(6, 16 18). I Norge var den i 2007 den 4. Og 5. hyppigste kreftrelaterte årsaken til død hos menn og kvinner(2). Insidensen av pankreascancer er ca. 600–650 nye tilfeller per år, og øker sterkt med alderen. I år 2008 var insidensen 611- likt fordelt hos menn og kvinner (3). I perioden 2006- 2008 var 5- års overlevelsen 5,7% for menn og 3,1% for kvinner(2).

En stor del av årsaken til den høye mortaliteten ved pankreas adenocarcinom, er at den som regel oppdages på et sent stadium. Ved symptomdebut har 80- 90% av pasientene lokalavansert eller metastatisk sykdom, hvilket ofte utelukker muligheten for kurativ reseksjon(4). Jo senere tumoren oppdages, desto vanskeligere er det å behandle den, hvilket medfører dårligere prognose.

Helt siden Fortner presenterte de dystre resultatene etter utvidet reseksjon, er det gjort mange studier for å avdekke den aktuelle mortaliteten og morbiditeten(18). Det er rimelig å spørre seg om årenes fremskritt innen teknikk, preoperativ, intraoperativ og postoperative tilbud, har endret disse faktorene. Med denne studien ønsker jeg å avdekke dagens kunnskap om hvor vidt reseksjon av tumorceller som har vokst inn i omkringliggende vener, kan gjøres uten å øke mortalitet, morbiditet og overlevelse. Dette vil i så fall bety at en slik prosedyre kan redusere plagene hos tilsynelatende inoperable pasienter- og dermed øke livskvaliteten i de siste leveårene deres.

Jeg bruker følgende forkortelser/ begrep:

PV = Portvene

SMV = V. mesenterica superior

Standard PD = Pyloruspreserverende whipple eller Pankreatikoduodenektomi.

R0- reseksjon= Reseksjon hvor man etterlater seg minimum 1mm fri margin.

R1- reseksjon= Reseksjon hvor man etterlater seg mikroskopisk tumorvev.

R2- reseksjon= Reseksjon hvor man etterlater seg makroskopisk tumorvev.

Metode

Litteratursøk

Dette er en litteraturstudie hvor jeg hovedsakelig har brukt søkemotorene Pubmed og Google Scholar, for å finne relevante artikler. Jeg har brukt følgende søkeord i Pubmed: “Portal vein AND resection AND pancreatic cancer”, “portal vein AND advanced pancreatic neoplasms”. I Google scholar ha jeg brukt søkeordene:” Portal vein AND resection AND pancreatic cancer prognosis”, ” Portal vein AND resection AND pancreatic cancer AND systematic review”, “pancreatic resection for pancreatic cancer”, “pancreatic carcinoma nausea”, “Portal vein AND resection AND pancreatic cancer”.

Tabell 1 : Oversikt over vitenskapelige artikler som er brukt i denne prosjektoppgaven

Studier/abstracts	Kasus-kontroll (Retrospektiv/prospektiv)	Oversiktsartikkel
Ishikawa et al.1992(5)	1	
Hartel et al.2002(6)	1	
Poon et al.2004 (7)(7)	1	
Zhou et al.2005(8)	1	
Riediger et al.2006(9)	1	
Takahashi et al.1994(10)	1	
Kaneoka et al.2009(11)	1	
Richter et al.2003(1)	1	
Fuhrman et al.1996(12)	1	
Martin 11 et al.2009(13)	1	
Allema et al.1994(14)	1	
Roder et al.1996(15)	1	
Bachelier et al.2001(16)	1	
Yokoyama et al.2009(17)		1
Reddy et al.2007(4)		1
Ramacciato et al.2009(18)		1
Siriwardana et al.2006(19)		1

Jeg har deltatt på kurs i ”EndNote” i regi av Universitetet i Oslo. Dette gjorde jeg for å kunne arkivere artiklene systematisk, og lettere kunne hente opp kildehenvisninger.

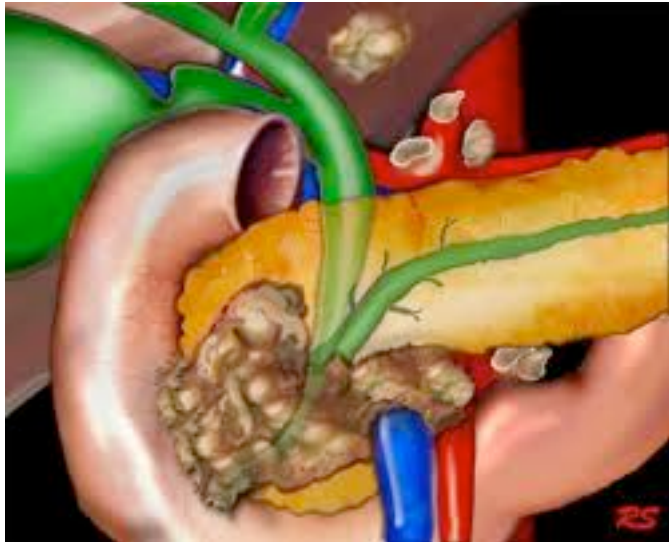
Andre kilder

Ut over ovennevnte søkemotorer, har jeg benyttet meg av kreftregisteret.no og kreftforeningen.no.

Resultater

Morbiditet og mortalitet

Som regel er morbiditet definert som ”sykelighet” med vekt på postoperative komplikasjoner. Mortalitet er oftest definert som ”død innen 30 dager”. Flere studier understreker at morbiditeten øker hos de som gjennomgår reseksjon av PV eller SMV(8, 12, 15, 16). Imidlertid viste Poon et. al, ingen signifikant forskjell i morbiditet(7). Dette ble bekreftet av Kaneoka et. al, som viste at det ikke var noen statistisk forskjell mellom portveneresektete og de som gjennomgikk standard PD. Postoperativ lengde har vist seg å være lik i de to gruppene(11, 15).



Ikke- resektabel caput pankreatis cancer som obstruerer ductus choledochus og ductus pankreatis. Tumoren omgir SMV.

Zhou et.al hevder at det ikke er noen signifikant økt morbiditeten og mortaliteten hos veneresektete, sammenlignet med standard PD. Morbiditeten ble her påvist som 31, 3%, og mortaliteten 0% ved utvidet reseksjon(8). Denne påstanden støttes opp av flere studier (8, 11-13, 15). Bachellier et. al fant 3,2% mortalitet, 48,4% morbiditet og 22,2 dagers sykehusopphold hos de veneresektete. Ved standard PD var det 2,5% mortalitet, 47,1% morbiditet og 25,9 dager sykehusopphold (16). Richter et al. fant postoperativ mortalitet på 3, 09% og morbiditet 29, 9% hos de veneresektete(1). Hartel et al. påviste ingen forskjell i perioperativ morbiditet(27% og 22%) og mortalitet (4% og 3%) (6). Poon et al. påviste ingen signifikant forskjell i mortalitet (0% vs. 2,6%), eller operasjonsmorbiditet (41,7% vs. 42,1%)(7). Takahashi et. al påviste ingen forskjell i mortalitet (10%) hos de standardopererte og de veneresektete(10). Riediger et. al fant heller ingen forskjell i mortalitet (4% hos begge

grupper) eller sykehusopphold(9). Roder et. al påviste ingen postoperativ mortalitet hos de venereseuerte(15). En systematisk oversikt av Siriwardana et al. fant en morbiditet på 42% av de med utvidet reseksjon, mens mortaliteten var 5,9%, og median sykehusopphold var 21 dager(19). Ishikawa et al. påviste en 30- dagers mortalitet på 5,7% av de venereseuerte. I samme studien fant man at «90-dagers perioperativ periode» hos de venereseuerte innebar 0% mortalitet og 35% morbiditet, sammenlignet med 2% og 39% for gruppen med standard PD (5, 19). Allema et al. kunne heller ikke påvise noen signifikant forskjell i morbiditet av de venereseuerte og ved standard PD (55%vs 63%), men de venereseuerte hadde imidlertid en høyere mortalitet (15% vs. 7% P= 0.22)(14). En oversiktsartikkel av Ramacciato et al. som omhandlet 12 artikler med totalt 399 pasienter som fikk utvidet venereseksjon, ble det påvist en operasjonsmortalitet på 0- 7,7%. Morbiditeten viste seg å være 16,7% - 54%, og median sykehusopphold var 12- 68,8 dager (18).

Tabell 2: Morbiditet, mortalitet og liggetid på sykehus hos pasienter som fikk reseksjon av PV eller SMV

Studie	Antall pasienter	Morbiditet %	Mortalitet %	Liggetid (d) ("Hospital stay")
Bachellier et al. 2001(16)	150	48,4	3,2	22,2
Richter et al. 2003(1)	194	29,9	3,09	*
Siriwardana et al. 2006(19)	1646	42	5,9	21
Martin 11 et al.2009(13)	593	35	0	*
Allema et al.1994(14)	176	55	15	*
Zhou et al.2005(8)	32	31,3	0	*
Ramacciato et al.2009(18)	399	16,7 -54,0	0-7,7	12,0 - 68,8
Hartel et al.2002(6)	271	27	4	*
Roder et al.1996(15)	31	*	0	*
Takahashi et al.1994(10)	239	*	10	*

Riediger et al.2006(9)	222	*	4	*
Ishikawa et al.1992(5)	50	35	0	*
Poon et al.2004(7)	50	41,7	0	*

Tabell 3: Morbiditet, mortalitet og liggetid hos pasienter som fikk standard Whipple /Pankreatikoduodenektomi

Studie	Antall pasienter	Morbiditet %	Mortalitet %	Liggetid (d) ("Hospital stay")
Bachellier et al. 2001(16)	150	47,1	2,5	25,9
Martin 11 et al. 2009(13)	593	39	2	*
Allema et al. 1994(14)	176	63	7	*
Hartelet al.2002(6)	271	22	3	*
Takahashi et al.1994(10)	239	*	10	*
Riediger et al.2003(9)	222	*	4	*
Ishikawa et al.1992(5)	50	39	2	*
Poon et al. 2004(7)	50	42,1	2,6	*

* Der det ikke er oppgitt tall, foreligger det ikke data i studiene om dette.

Overlevelse

Median overlevelse

Hos de veneresekterte fant Siriwardana et al. en median overlevelse på 13 måneder. Richter et al. fant noe høyere median overlevelse, på 15,5 måneder (1). Zhou et al. påviste en levetid på 5,6 måneder ved R1, og 20 måneder ved R0 (8). Allema et al. oppdaget at hele 90% av

pasientene som gjennomgikk venereseksjon døde innen 8 måneder. Dette var den eneste av studiene i tabellen som viste signifikant lavere median overlevelse ved utvidet reseksjon(14). Roder et al. fant også en median overlevelse på 8 måneder ved venereseksjon. - Men 2 pasienter med cystadenocarcinom og acinøs cellecarcinom levde fortsatt uten noen påvist oppblussing 23 og 54 måneder etter operasjon (14, 15). Ramacciato et al. fikk et noe bedre resultat, med en overlevelse på 13-22 måneder hos veneresekterte(18). Martin et al. fant en median overlevelse på 18 måneder ved venereseksjon vs. 19 måneder hos de som fikk standard PD(13). Kaneoka et al. fant en total median overlevelse på 12 måneder ved venereseksjon vs. 26 måneder ved standard PD ($P < 0.04$)(11). Ved R0 reseksjon hadde de veneresekterte imidlertid en bedre overlevelse på 20 mnd, og dermed var forskjellen ikke signifikant. Dette understreker hvor viktig det er å oppnå frie marginer (R0), for å bedre utsiktene. Hartel et al. fant en median overlevelse hos de veneresekterte på 19,5 (6). Tseng et al. påviste median overlevelse på 23 måneder hos de som fikk venereseksjon, hvilket var ca. 1 år lenger enn de som kun fikk palliativ kjemoterapi eller stråling(10, 20). Poon et al. fant en median overlevelse på 19,5 måneder hos veneresekterte og 20,7 hos standardgruppen, altså ingen signifikans (7).

Langtidsoverlevelse (5 år)

En veldig vanlig komplikasjon etter operasjon, er cancerresidiv eller progresjon. Riediger et al. fant en 5- års overlevelse etter standard PD 17,0% og 17,9% ved venereseksjon, altså ikke signifikant forskjellig(9). Hartel et al. fant heller ingen signifikant forskjell i 5- års overlevelsen mellom de to gruppene (23% og 24%)(6). Takahashi et al. påviste en 5- års overlevelse ved venereseksjon på 14%.- Det var ikke signifikant forskjellig fra de som fikk standard PD(10). Siriwardana et al. fant 5- års overlevelse på kun 7% av pasienter som var veneresekterte(19). Ramacciato et al. fant en 5- års overlevelse på 9%- 18% av de veneresekterte(18). Kaneoka et al. fant en 5- års overlevelse på 32% ved standard PD vs. 17% ved portvenereseksjon(11).

Kaneoka et al. viste at kort portvenereseksjon dvs. Under 3 cm, hadde bedre 5- års overlevelse, enn ved reseksjon over 3 cm (39% vs 4%), tross lik hyppighet av veneinvasjon(11).

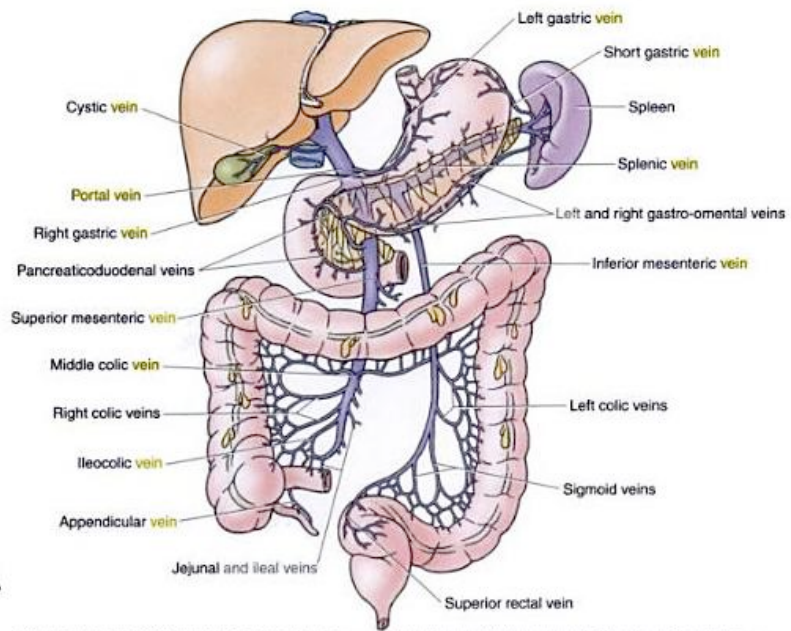
Tabell 4: Median overlevelse og 5- års overlevelse med og uten reseksjon av SMV eller PV

Studie	Antall pasienter	Median overlevelse m/reseksjon (mnd)	Median overlevelse u/reseksjon	5- års overlevelse (%) u/reseksjon	5- års overlevelse (%) m/reseksjon
Siriwardana et al. 2006(19)	1646	13	*	*	7,0
Richter et al. 2003(1)	194	15,5	*	*	25,4
Allema et al. 1994(14)	176	8	*	*	*
Roder et al. 1996(15)	31	8	*	*	*
Ramacciato et al. 2009(18)	399	13-22	*	*	9-18
Martin 11 et al.2009(13)	593	18	19	*	*
Kaneoka et al. 2009(11)	84	12	26	32	17
Hartel et al. 2002(6)	271	19,5	*	24	23
Takahashi et al. 1994(10)	239	*	*	12	14
Tseng et al. 2006(20)	291	23	*	*	*
Poon et al. 2004(7)	50	19,5	20,7	*	*
Riediger et al.2006(9)	222	*	*	17,0	17,9

* Der det ikke er oppgitt tall, foreligger det ikke data i studiene om dette.

Diskusjon

Pankreas adenocarcinom er den 4. ledende årsak til cancerrelatert død i USA, og den cancertypen med lavest 5-års overlevelse, dokumentert til ca.7-25% (6, 16, 18). Pasienter med caput cancer har begrenset prognose, selv etter tilsynelatende vellykket reseksjon, sannsynligvis fordi tumoren manifesterer seg på et avansert stadium. Ved corpus- eller caudacancer er prognosen enda dårligere. I løpet av siste tiårene har mortalitetsraten ved operasjon av duktalt adenocarcinom blitt redusert til 5% på vestlige «høy-volum» sykehus (6).



SMV, portvenen og v. Splenica er lokalisert posteriort for pankreas. Det er nære relasjoner mellom karene og pankreas parenkymet, hvilket øker risiko for tumorspredning til disse strukturene.

Lokale irresektable tumorer og regionalt residiv, forblir et stort problem. Dette kan skyldes omfattende regionale lymfeknutemetastaser, invasjon til retroperitonealt fettvev eller residualsykdom. Ofte er lokal invasjon til portvenen eller v. Mesenterica superior et hinder for kurativ reseksjon. Som nevnt innledningsvis har 80- 90% metastaser til ekstrapankreatisk vev når diagnosen stilles. Kurativ reseksjon er ofte ikke lenger ansett som mulig på dette stadiet(6, 7). Fjernmetastaser er en absolutt kontraindikasjon for reseksjon, mens dette også er tilfellet ved enkelte lokale tumorinvasjoner til omkringliggende vener. Slik utvidet reseksjon av portvene eller SMV, har vært assosiert med økt operativ risiko og dårlig overlevelse, pga. det kan være vanskelig å skille tumorvev fra venene. Siden midten av 1990- tallet, har flere vestlige høy-volum sykehus påvist at kombinert PD med venereseksjon kan gjøres med akseptabel mortalitet og overlevelse, på lik linje med standard PD. Det er vist at opp til 30 % av de med pankreas adenocarcinom, har behov for venereseksjon i tillegg til PD. Takahashi et

al. rapporterte at 58% hadde behov for PD med venereseksjon, og 80% hadde behov for portvenereseksjon alene(4, 10). Likevel forblir det kontroversielt da motstridende resultater er rapportert. Flere Japanske studier har bla. utfordret dette temaet, der de viser til dårlige overlevelseselementer som er rapportert ved utvidet reseksjon(7, 18). Whippel med portvenereseksjon er teknisk mer komplekst, men høy-volum sykehus viser en veldokumentert trygg sykehusmortalitet på 5% eller lavere på flere vestlige sykehus(7).

Mortalitet og morbiditet

Det rår ulike meninger i debatten om utvidet venereseksjon kan gjøres med akseptable morbiditet og mortalitet. Av artiklene mine var det 5, som påpekte en økt morbiditet ved PD med venereseksjoner, da det var påvist økt operasjonsvarighet og volum av blodtransfusjon perioperativt(8, 6, 12, 15, 16). Disse studiene var alle kasus-kontroll studier med få pasienter. Faren med denne typen studier er at man sammenligner grupper som i virkeligheten ikke er like, og dermed må vi være forsiktige med å tillegge disse for mye vekt. Hartel et al. har den sterkeste studien av de overnevnte, da den tar for seg størst antall pasienter (271), og den oppgir tall for mortalitet og morbiditet for både veneresekterte og standardopererte. Selv om operasjonsmortaliteten har sunket i de siste årene, forblir derimot morbiditeten høy. Det forklarer den lange oppholdstiden på sykehus i begge grupper. Hartel et al. viste at sykehusoppholdet for standardopererte var *lenger*, enn for de som fikk venereseksjon, men forskjellene er ikke signifikante(6).

Av artiklene i tabellen var det *ingen* som hevdet at det var noen *signifikant* forskjell i morbiditet og mortalitet ved utvidet reseksjon og standard PD. Dette var kun kasus-kontroll studier.- Med unntak av studien til Ramacciato et al. som var en systematisk oversiktsartikkel med nesten 400 pasienter inkludert. Han konkluderte med at til tross for at det er noe økt komplikasjonsrisiko ved venereseksjoner, er det ingen forskjell i morbiditet eller mortalitet. Ishikawa et al. fant til og med lavere mortalitet og morbiditet ved utvidet reseksjon enn ved standard PD, men dette var ikke signifikant. ”30- dagers mortaliteten” var 5,7% hos de veneresekterte, mens ”90-dagers mortaliteten” var 0%. Til sammenlikning var ”90- dagers mortaliteten” 2% hos de standardopererte(5, 19). Det kan bety at mortaliteten hos de veneresekterte blir lavere over et lenger tidsrom, og at den er bedre enn ved standard PD. Det samme viste seg i studien til Martin 11 et al. Allema et al. kunne ikke påvise noen signifikant

forskjell i morbiditet hos de venereseuerte og ved standard PD (55%vs 63%)- men derimot ble det funnet høyere mortalitet (15% vs. 7% P= 0.22) hos de venereseuerte(14). Dette var ikke signifikant. De konkluderte dermed med at utvidet reseksjon ikke forbedret overlevelsen. Man bør ta med i vurderingen at det ble gjort venereseksjon også når det var makroskopisk (R2) påviselig tumorinvasjon i venen. Dette kan forklare den økte mortalitetsraten. Takahashi et al. og Riediger et al. fant til og med eksakt lik mortalitet hos venereseuerte og de standardopererte. 5 av studiene fant en mortalitet på 0% hos de venereseuerte.

Det er et gjennomgående problem at ikke alle studiene oppgir tall for mortalitet, morbiditet, median overlevelse og 5- års overlevelse for både venereseuerte og standard PD. Ingen av studiene rapporterte signifikant forskjell i postoperativ morbiditet, mortalitet, overlevelse og sykehusopphold etter venereseksjon, i de to gruppene. Dermed kan mye tyde på at venereseksjon kan anbefales når målet er å oppnå negative margin reseksjoner(2, 4, 6-12, 16-18, 20-22).

Median- og langtidsoverlevelse

Av artiklene i tabell 4, er det kun 4 som oppgir tall for både venereseuerte og standardreseuerte (7, 11, 13, 20). Disse fant ingen signifikant forskjell i overlevelsen.



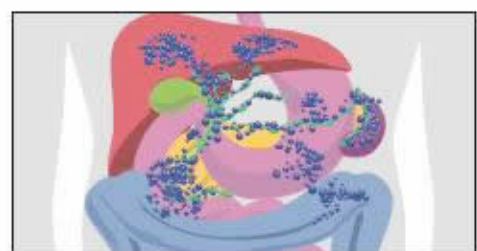
Stage I Pancreatic Cancer



Stage II Pancreatic Cancer



Stage III Pancreatic Cancer



Stage IV Pancreatic Cancer

Figurene viser hvordan tumorcellene sprer seg til omkringliggende strukturer.

Siriwardana, Ramacciato og Martin et al. hadde størst antall pasienter blant de som ble vurdert i denne oppgaven(13, 18, 19). De to førstnevnte er systematiske oversikter som fant at

median overlevelse hos venereseuerte var 13- 22 mnd. De oppgir imidlertid ikke noe tall for de standardopererte, og dette svekker studien da det ikke foreligger noe sammenligningsgrunnlag. Siriwardana et al. konkluderer med at pga. omfattende knutemetastaser og kort 5- års overlevelse, er det lite sannsynlig med kurativ reseksjon når portvenen er invadert. Ramacciato et al. konkluderte derimot med at utvidet reseksjon er trygt, og øker resektabilitetsraten hos selekterte pasienter. Martin et al. som har sammenlignet median overlevelse hos de med (18 måneder)og uten (19 måneder) venereseksjon. Det var ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene. Zhou et al. påviste en levetid på 5,6 måneder ved R1, og 20 måneder ved R0. Kaneoka et al. fant en signifikant bedre overlevelse hos de standardopererte, der de levde i 26 måneder, mot 12 måneder hos de venereseuerte. - Men ved R0 reseksjon fikk de venereseuerte en betydelig bedre overlevelse på 20 måneder, og dermed var det ingen signifikant forskjell likevel. Dette understreker hvor viktig det er å fjerne mest mulig tumorvev samt å oppnå negative reseksjonsmarginer(8). Allema et al. fant at hele 90% av pasientene som gjennomgikk venereseksjon døde innen 8 måneder, hvilket var signifikant lavere enn ved standard PD(14). Dette var imidlertid en kasus-kontroll studie med 176 pasienter, hvorav kun 20(11%) fikk utvidet reseksjon, og dermed kan man ikke legge for stor vekt på denne studien. Tseng et al. fant en median overlevelse på 23 måneder ved venereseksjon, hvilket var 1 år lenger enn for de med lokalavansert irresektabel cancer som fikk palliativ kjemoterapi og stråleterapi. Roder et al. fant tilsvarende overlevelse som Allema et al., men det var tydelig bedre overlevelse hos 2 pasienter som hadde cystadenocarcinom og acinær cellegcarcinom. Dette tyder på at tumorbiologi, er avgjørende for overlevelsen.

Selv om 5- års overlevelsen etter PD er 7- 25%, blir den dårligere når det foreligger positive marginer. Man kan spørre seg om prognosen ved pankreascancer er så dårlig at det er vanskelig å finne noen små forskjeller i overlevelse mellom venereseksjon og standard PD. Men hvis det er tilfelle, kan man fortsatt rettferdiggjøre venereseksjon hvis dette er det som gir best sjanse for overlevelse, og det er ingen annen effektiv alternativ terapi tilgjengelig (7). Av studiene som oppgir tall for 5- års overlevelsen i begge grupper, er det som nevnt kun 4 som gjør dette. Disse fant ingen signifikant forskjell i overlevelse. Av oversiktsartiklene fant Siriwardana et al. en overlevelse på 7,0%, og Ramacciato et al. 9- 18% hos de venereseuerte. Til sammenligning er det rapportert at 50% av de som får standard PD, er i live etter 2-7 år. Dette kan det tyde på at veneinvasjon er assosiert med dårligere prognose, men 2- 7 år er for upresist til at vi kan konkludere med noe. Zhou et al. hevder derimot at det ikke er noen

signifikant sammenheng mellom SMV- og PVinvasjon og dårlig overlevelse. -Unntaket er invasjon av Tunica intima da prognosen er dårlig og pasientene dør innen 6 måneder(8). Hvis det er transmural invasjon, er det altså sannsynligvis ingen gevinst ved reseksjon. Dermed ser det ut til at graden av invasjon kan ha betydning for den preoperative vurderingen av respektabilitet. Her ligger det en svakhet i dagens preoperative bildediagnostikk, da man ikke kan skille mellom ulik grad av invasjon. - Dette bør være et mål for forskningen på preoperativ bildediagnostikk. Imidlertid fant Zhou et al. ingen signifikant forskjell i 1- 3 års overlevelse hos de som hadde reell veneinvasjon, og de som kun hadde ekstern trykk på venen (8). Ishikawa et al. fant at angiografisk påvist SMV- og PVinvasjon som var semisirkulær eller mindre, eller mindre enn eller lik 1,2 cm i lengde, hadde en 3 års overlevelse på hele 59%. Dette var signifikant bedre enn hos de pasientene som angiografisk hadde påvist en mer omfattende invasjon, der ingen levde i 1,5 år. Dette resultatet var dårligere enn for de ikke- resekterte(5). Ishikawa et al. var de første til å dokumentere betydningen av *lengden og graden* av SMV- og PVinvolvering, som er prediktiv for prognosen, selv om man klarer å resektere vekk alt tumorvev. Over 1,2 cm i lengde eller sirkulær involvering er ansett som inkurabelt. Hittil har det vært lite diskusjon rundt optimal lengde av portvenereseksjoner, og mange studier har kun anbefalt generell portvenereseksjon for å oppnå R0. Retningslinjene til ”The National Comprehensive Cancer Network” definerte begrensningen for resektabilitet av caputcancer som ”kortsegmental og unilateral SMV- og PVinvolvering”(11). Imidlertid er det ikke gjort noen RCT studier på dette og det er heller ikke definert hva denne lengden er. Kaneoka et al. observerte at ”kort portvenereseksjon”, definert som under 3 cm, gir en lik overlevelse som ved standard PD. Portvenereseksjon som overgår 3 cm, har dårlig prognose, og gir 4% 5- års overlevelse. Derfor kan disse pasientene tilbys neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi i stedet, men dette er omdiskutert(11).

Studien viser at portvenereseksjon har lik overlevelse som ved standardreseksjon, kun hos pasientene som får R0 reseksjon(11). Diskusjonen om ekstern trykk på venen vs. transmurale invasjoner har noen forskjellig betydning for overlevelse fortsetter. Det samme gjelder for hva som defineres som kurative reseksjonslengder- R0; mindre enn 3 cm i lengde, eller \geq semisirkulær / eller \leq 1,2 cm.

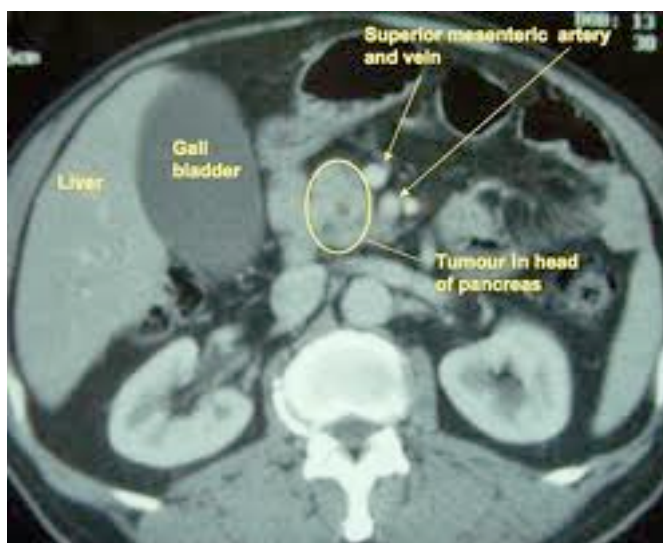
Tidlig diagnose og frie marginer

Tidlig diagnose og behandling av tumor er helt nødvendig for å bedre reseksjonutfallet(6). Den eneste sjansen for å oppnå god prognose og langtidsoverlevelse er ved radikal, kurativ

reseksjon (R0) av tumor (1, 6, 9, 12, 14, 18). Sekundært til R0- reseksjon, er det lymfeknutestatus som er vist å være prognostisk relevant, og pasienter uten knutemetastaser har best prognose(11) I kontrast til dette, viser Ishikawa et al. imidlertid at langtidsoverlevelse kan forventes selv om pasienten har knutemetastaser. - Men dette forutsetter at lymfatisk- og bindevevreseksjon (R2) blir gjort. Furhman et al. hevder også at man *kan* oppnå gode resultater med venereseksjon tross knutemetastaser(12).

Preoperative vurderinger

Flere studier har konkludert med at utvidet reseksjon kan gjøres med lav morbiditet og mortalitet, forutsatt at det gjøres på sykehus med høy ekspertise og erfaring. Hvordan de tekniske utfordringene beherskes, avhenger mer av kirurgens evner i større grad enn evidensbaserte retningslinjer. Når kirurgens erfaring øker, vil operasjonstid, blodtap og morbiditet synke. Hvor radikal kirurgen er under reseksjon, vil avgjøre om man oppnår fullstendig tumorreseksjon(8, 12, 16, 22). Det er også



CT bilde som viser tumor i caput av pankreas, samt dets relasjon til SMV og SMA.

viktig å selektene pasienter når man vurderer å gjøre PD. Canceren må oppfylle CT-basertdefinisjon av resektabilitet, og dette er nødvendig for å unngå å inkludere pasienter med omfattende tumorstadier, og som vil ende i R1/R2 reseksjon. Som nevnt overfor, kan disse ha bedre utbytte av palliativ behandling(10-12, 20). En forutsetning for å få gode operasjonsresultater, er at den preoperative bildediagnostikken er presis. Høykvalitets CT med kontrast er det beste hjelpemiddelet ved preoperativ vurdering av venereseksjon(8). Likevel er det tydelig at dagens bildediagnostikk ikke er optimale nok. Bildediagnostikken kan overse faktiske tumoradheranser, som først oppdages intraoperativ(22). Dermed blir resultatet ofte R1 eller R2 reseksjon i stedet, hvilket har betydelig dårligere prognose. På den annen side kan man også feiltolke inflammatoriske adheranser til å være faktisk tumorinvasjon, og dermed gjøre unødige inngrep. Hele 60% av tumorene som man trodde var vaskulære invasjoner

intraoperativt, har vist seg histologisk å kun være inflammatoriske adheranser til venene (6, 11).

Asia og Vesten

Resektabilitetsraten ved pankreascancer er lav, og kun 10- 20% er kandidater for operasjon(14). Takahashi et al. fant en resektabilitet på hele 57%, og Ishikawa et al. har rapportert reseksjonsrate på hele 70%(10, 14). Som nevnt innledningsvis i denne diskusjonen, viser imidlertid flere Japanske studier dårlige overlevelsesresultater(7, 17). I Vesten er man usikre på om økt resektabilitet er riktig for å kompensere for den økte assosierte morbiditeten og mortaliteten(10, 14, 18). Vestlige høy-volum sykehus viser imidlertid en veldokumentert trygg sykehusmortalitet på 5% eller lavere(7). Reseksjon øker antall pasienter som kan tilbys potensielt kurativ operasjon, men dette forutsetter gode vurderinger i hvert enkelt tilfelle. En del av utfordringene ved utvidet reseksjon, er at det tross radikal fremgangsmåte kun oppnås fullstendig reseksjon hos 30%. Det betyr at for 70% av disse reseksjonene er av irresektable tumores. Allema et al. rapporterte at kun 15% oppnår R0. Positive reseksjonsrander er assosiert med tidligere residiv og kortere overlevelse, sammenlignet med de som får palliativ behandling(14, 15, 19). Dette understreker viktigheten av nøye pasientseleksjoner og risikovurderinger preoperativt.

Det er vanskelig å unngå feilkilder i de studiene som gjøres. Som et eksempel kan vi nevne ulike «pasientpopulasjon». Det er pasienter fra ulike land, med ulike insidens av pankreascancer, samt ulike radikale tilnærminger under PD blant sykehusene (7). Det er gjort flest studier om utvidet pankreaskirurgi fra Vestlige sykehus med "high- volume" dvs. stort antall pasienter på erfarne sykehus. Forklaringen på dette er at insidensen for pankreascancer er høyere i Vesten enn i andre deler av verdenen. Fordi denne typen cancer er mye sjeldnere i Asia, utgjør dette en svakhet i deres studier da sykehusene har "low- case volume" dvs. få pasienter er inkludert. Manglende teknisk erfaring, lavere cancer- insidens og få pasienter kan ha medvirket til falskt forkortet overlevelse. Det er imidlertid ikke påvist noen forskjell i tumorbiologi og prognose hos Vestlige, Japanske og Kinesiske pasienter med pankreascancer. Vestlige studier har påvist sykehusmortalitet etter PD på 2-20% på ulike sykehus, avhengig av casevolumet (7). I en studie med over 25 Whippelprosedyrer i året, var mortaliteten under 3%, mens på sykehus med færre caser per år har mortaliteten vært opp mot 10%. Dermed kan

det støtte opp om at de Vestlige store sykehusene, med mange pankreascancerpasienter, kanskje har mer valide resultater enn andre land med lavere insidens av canceren (7). Nylig har Japanske studier vist at venereseksjon varierer fra 58% til 88% hos alle pasienter. I Vestlige studier varierer det fra 3% til 41% av pasienter. Altså kan det se ut til at Japanske studier viser at en større andel har resektable lokalmestaser, fremfor fjernmetastaser til de store karene. Det kan bety at pankreascancer oppdages tidligere, at det er forskjell i pasientseleksjon eller at de er mer radikale enn deres Vestlige kollegaer(13).

Flere feilkilder

Med unntak fra dette er det i artiklene jeg har studert, tatt utgangspunkt i samme alder hos pasientene, og begge kjønn er representert i omtrent likt forhold. Når man tolker reseksjonsmarginene er det også viktig å være oppmerksom på at multimodalitets- behandling ofte blir gitt til pasienter med pankreas cancer. Dette kan bidra til å overvurdere resultatene. I tillegg kommer det ikke like tydelig frem i alle studiene hvem som har fått tilbud om adjuvant behandling, i tillegg til kirurgisk intervensjon. Videre er det som nevnt et gjennomgående problem at ikke alle studiene i tabellen oppgir tall for både veneresekterte og standard PD-opererte. Det svekker sammenligningsgrunnlaget. Det kommer heller ikke alltid tydelig frem om det er R0, R1 eller R2 reseksjoner som er blitt utført i studiene. En annen faktor som er uklart, er definisjonen på morbiditet og mortalitet i de ulike studiene. Som nevnt under avsnittet om resultater, blir morbiditet oftest brukt om sykkelighet i form av postoperative komplikasjoner. Dette fremgår ikke i alle artiklene like klart. Videre defineres mortalitet vanligvis som «død innen 30 dager etter operasjon», men det er ikke enighet om dette blant artiklene i tabellen. Noen definerer dette som ”mens pasienten er på sykehus»(6). Andre definisjoner på mortalitet har vært ”60- dagers mortalitet”. Videre er det manglende enighet om definisjon av utvidet reseksjon feks. ”radikal, utvidet radikal, regional reseksjon”(19). Riedger et al. brukte definisjonen ”pancreaticoduodenectomy” som samlebetegnelse for Whipple, total pankreatectomi og PPPD. Det fremgår heller ikke klart hva artiklene legger i begrepet ”standard whippel”, da de ikke definerer dette nærmere. Vanligvis blir ”standard whippel” brukt om pyloruspreserverende whippel. Dette må vi skille fra ”klassisk whippel”, hvor det ikke gjøres pylorus preservering. Sistnevnte gjøres lite i dag. Videre er frafall av pasienter underveis også en feilkilde, da vi ikke får vite årsaken til dette feks. om det skyldes komplikasjoner. Det er også ulikheter i studievarighet, samt oppfølgingstiden etter operasjon. Jo lenger man følger pasienten, desto mer vil man fange opp av utviklingen og dermed vil vi

få et mer valid resultat. En annen feilkilde ved studien er at skillet mellom det som regnes som standard PD og utvidet PD, varierer avhengig av nasjonalitet, sykehus, retningslinjer og hver enkelt kirurg(17).

Videre fant jeg ingen RCT som tok for seg sammenligning mellom veneresekterte og standardresekterte. Det er etisk uforvarselig å randomisere pasienter med pankreascancer og lokalmestaser til omkringliggende vener. En annen feilkilde er at i løpet av den tiden studiene har blitt gjort, har det vært signifikante endringer i neoadjuvant og adjuvant behandling, kirurgiske og anesthesi, stråling og kjemoterapi. I studiene har man kanskje hatt ulike retningslinjer for hvordan pasientene er selektert, variasjon i operasjonserfaring og teknikk, variasjon i sykdomsstadium, og variasjon i perioperativ og postoperativ behandling. Noen av artiklene jeg har brukt, er referanser fra andre artikler. Dermed er det en risiko for at disse referansene støtter opp om andre artiklers budskap, og på denne måten kan dette være med å fremme et synspunkt. En feilkilde i oversiktsartiklene, er at de sjelden er helt objektive men i stedet reflekterer det forskeren ønsker å finne.

Det pågår fortsatt en diskusjon om hva kriteriene for resektabilitet er, samt fordeler og ulemper ved å gjøre venøs reseksjon. Vi trenger flere studier med tilstrekkelig antall deltakere for å vurdere dette. Vi trenger også studier som vurderer forholdet mellom overlevelse og grad av portveinvasjon. Videre trenger vi bedre preoperativ bildediagnostikk og teknikker for å identifisere grad av veinvasjon, for å unngå unødvendige store operasjoner, samt for å plukke ut de med sjeldne tumorer i denne regionen som har dokumentert nytte av utvidet reseksjon. Vi trenger flere kliniske studier om neoadjuvant og adjuvant terapi som supplement til kirurgi(11). Ved å ha strengere seleksjonskriterier, kan vi unngå operasjoner der det ikke er sannsynlig å oppnå R0.

Ut i fra den tilgjengelige litteraturen i dag, ser det ut som at de fleste har en positiv innstilling til venereseksjon kombinert med PD. Dette anses som en trygg prosedyre som verken øker mortalitet eller morbiditet signifikant, så fremt det tilstrebes R0 reseksjon. Videre er verken median eller 5- års overlevelsen signifikant økt ved utvidet reseksjon. Følgende resultater innebærer at man kan øke antall pasienter som kan få kurativ reseksjon, hos selekterte pasienter på erfarne sykehus. Utvidet reseksjon bør derfor alltid vurderes ved mistenkt invasjon til venene hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner, og det er sannsynlig å oppnå

R0 (8, 16, 17). I dag er kirurgi den beste behandling man kan tilby ved veneinvasjon, men det bør gjøres som en del av multimedulasjons- behandling.

Litteraturhenvisninger

1. Richter A, Niedergethmann M, Sturm J, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World journal of surgery*. 2003;27(3):324-9.
2. Langseth H. GR, Martinsen J.I., Stornes A, Lauritzen M, Andersen A., Jellum E. *Cancer in Norway 2008*. Oslo: Kreftregisteret.no; 2008 [cited 2010 16.05]; Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Kreftstatistikken-publiseres-i-dag/>.
3. kreftforeningen.no. Bukspyttkjertelkreft/ Pankreascancer. 2010 [updated 17.03.2010; cited 2010 21.01]; Available from: http://www.kreftforeningen.no/portal/page?_pageid=35_3018&_dad=portal&_schema=PORTAL&navigation1_parentItemId=2448&navigation2_parentItemId=2448&navigation2_selectedItemId=2017&_piref35_3023_35_3018_3018.sectionId=44.
4. Reddy S, Tyler D, Pappas T, Clary B. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma. *The oncologist*. 2007;12(6):654.
5. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Furukawa H, Sasaki Y, Fujita M, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Annals of surgery*. 1992;215(3):231.
6. Hartel M, Niedergethmann M, Farag-Soliman M, Sturm JW, Richter A, Trede M, et al. Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg*. 2002;168(12):707-12.
7. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Pancreaticoduodenectomy with en bloc portal vein resection for pancreatic carcinoma with suspected portal vein involvement. *World J Surg*. 2004 Jun;28(6):602-8.
8. Zhou GW, Wu WD, Xiao WD, Li HW, Peng CH. Pancreatectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection: report of 32 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005 Feb;4(1):130-4.
9. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg*. 2006 Sep-Oct;10(8):1106-15.
10. Takahashi S, Ogata Y, Tsuzuki T. Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*. 1994;81(8):1190-2.
11. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M. Portal or superior mesenteric vein resection for pancreatic head adenocarcinoma: Prognostic value of the length of venous resection. *Surgery*. 2009;145(4):417-25.
12. Fuhrman G, Leach S, Staley C, Cusack J, Charnsangavej C, Cleary K, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Annals of surgery*. 1996;223(2):154.
13. Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Egnatashvili V, Staley CA, McMasters KM, Kooby DA. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg*. 2009 Feb;144(2):154-9.
14. Allema J, Reinders M, Van Gulik T, Van Leeuwen D, De Wit L, Verbeek P, et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *British Journal of Surgery*. 1994;81:1642-.

15. Roder J, Stein H, Siewert J. Carcinoma of the periampullary region: who benefits from portal vein resection? *The American Journal of Surgery*. 1996;171(1):170-5.
16. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, Weber JC, Boudjema K, Wolf PD, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg*. 2001 Aug;182(2):120-9.
17. Yokoyama Y, Nimura Y, Nagino M. Advances in the treatment of pancreatic cancer: limitations of surgery and evaluation of new therapeutic strategies. *Surg Today*. 2009;39(6):466-75.
18. Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Giaccaglia V, Nigri G, Ravaioli M, et al. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr;16(4):817-25.
19. Siriwardana HP, Siriwardena AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):662-73.
20. Tseng J, Tamm E, Lee J, Pisters P, Evans D. Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20(2):349-64.
21. Leon L, Hughes J, Psalms S, Guerra R, Biswas A, Prasad A, et al. Portomesenteric reconstruction during Whipple procedures: review and report of a case. *Vascular and endovascular surgery*. 2008;41(6):537.
22. Bachmann J, Michalski CW, Martignoni ME, Buchler MW, Friess H. Pancreatic resection for pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):346-51.