

Guzy przerzutowe trzustki — czy i kiedy leczenie operacyjne jest korzystne dla chorego. Analiza retrospektywna materiału trzech ośrodków chirurgicznych

Ireneusz Pierzankowski¹, Mariusz Bednarczyk¹, Adam Dmitruk¹, Piotr Hevelke¹, Tomasz Maj¹, Piotr Saramak¹, Piotr Surowski¹, Marek Szpakowski¹, Leszek Zajęc¹, Łukasz Zyskowski¹, Jakub Pałucki², Andrzej Krajewski³, Marek Wroński³, Maciej Słodkowski³, Eryk Chrapowicki⁴, Andrzej Cichocki⁴, Maria Zwierko⁵, Tomasz Olesiński¹

Wstęp. Guzy przerzutowe trzustki stanowią niewielki (2–5%), ale stale rosnący, odsetek wszystkich nowotworów tego narządu. Celem pracy była analiza leczenia operacyjnego przerzutów nowotworowych do trzustki, w szczególności jego skuteczności i ryzyka powikłań chirurgicznych.

Materiał i metody. Analizie retrospektywnej poddano 21 chorych leczonych operacyjnie w trzech ośrodkach chirurgicznych. W tej grupie znajdowało się 16 kobiet (76%) i 5 mężczyzn (24%). Mediana wieku chorych w chwili rozpoznania choroby podstawowej wyniosła 55,5 roku (41–71). Przeanalizowano lokalizację zmian wtórnych, ich wielkość, liczbę, typ oraz radykalność interwencji chirurgicznej, rozpoznanie histopatologiczne choroby, a także wystąpienie powikłań pooperacyjnych.

Wyniki. Punktem wyjścia zmian przerzutowych u 16 chorych (76%) był rak nerkowokomórkowy nerki (*renal cell carcinoma*, RCC), w pozostałych przypadkach — czerniak skóry, czerniak gałki ocznej, rak gruczołowy odbytnicy, rak niedrobnokomórkowy oskrzela. Operację o radykalności R0 udało się wykonać u 15 chorych (74%), a śmiertelność okołooperacyjna wyniosła 5% (zmarł 1 chory). Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 151 miesięcy (10–342), przy czym dla RCC było to 168 miesięcy (25–344), a dla pozostałych nowotworów 62 miesiące (10–241).

Wnioski. Głównym czynnikiem, który determinuje dalszy los chorego, jest rodzaj nowotworu pierwotnego, a leczenie operacyjne guzów przerzutowych trzustki jest najlepszym rozwiązaniem dla wyselekcjonowanych przypadków RCC.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 5–6: 288–292

Słowa kluczowe: trzustka, przerzut, operacja, rak nerkowokomórkowy

¹Oddział Zabiegowy, Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

²Zakład Radiologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej, Centralny Szpital Kliniczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Oddział Chirurgii, Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

⁵Zakład Epidemiologii i Profilaktyki Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Artykuł w wersji pierwotnej:

Pierzankowski I, Bednarczyk M, Dmitruk A, Hevelke P, Maj T, Saramak P, Surowski P, Szpakowski M, Leszek Zajęc, Zyskowski Ł, Pałucki J, Krajewski A, Wroński M, Słodkowski M, Chrapowicki E, Cichocki A, Zwierko M, Olesiński T. Metastatic tumors of pancreas — whether and when surgical intervention is gainful for diseased people. Retrospective analysis of data from three surgery centers. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 240–244.
Należy cytować wersję pierwotną.

Wstęp

Zachorowalność na nowotwory złośliwe trzustki wynosi statystycznie 4,8 przypadku na 100 tys. mieszkańców rocznie [1]. Najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym jest rak gruczołowy, rzadziej nowotwory neuroendokryne. Zmiany ogniskowe o charakterze przerzutowym stanowią od 2% do 5% wszystkich guzów tego narządu. W głównej mierze są one manifestacją propagacji nowotworów złośliwych: nerki (rak nerkowokomórkowy — RCC — *renal cell carcinoma*), płuc, gruczołów dokrewnych, raka jelita grubego, czerniaka i mięsaków. Prawie wszystkie z tych nowotworów cechuje skłonność do rozprzestrzeniania się drogą krwipochodną. Różnią się one natomiast biologią, a co za tym idzie rokowaniem. Tak więc decyzja o wyborze formy terapii jest istotna o tyle, o ile wpływa na możliwość wyleczenia, spodziewany czas przeżycia chorego oraz jakość jego życia (z uwzględnieniem ryzyka przede wszystkim wczesnych powikłań tego leczenia).

Celem pracy jest analiza leczenia operacyjnego przerzutów nowotworowych do trzustki ze szczególnym uwzględnieniem jego skuteczności i ryzyka powikłań.

Material i metody

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację medyczną 21 chorych, których z powodu przerzutowych guzów trzustki leczono operacyjnie w trzech ośrodkach chirurgicznych. W grupie tej było 16 kobiet (76%) i 5 mężczyzn (24%). Mediana wieku chorych w chwili rozpoznania choroby podstawowej wynosiła 55,5 lat (41–71). Rozpoznanie zmian ogniskowych trzustki oraz ocenę możliwości ich usunięcia ustalono w oparciu o badania obrazowe (tomografia komputerowa, badanie ultrasonograficzne przezskórne) oraz endoskopowe (EUS), a także pozytonową tomografię emisyjną (PET-CT). W pięciu przypadkach wykonano biopsję zmian, w tym raz śródoperacyjnie, podczas operacji z innych wskazań. W analizie wyszczególniono lokalizację zmian wtórnych, ich wielkość, liczbę oraz typ interwencji chirurgicznej, a także wystąpienie powikłań pooperacyjnych. Usunięte preparaty poddano badaniu histopatologicznemu, które potwierdziło rozpoznanie oraz zasadność radykalnego leczenia operacyjnego. W analizie dokumentacji uwzględniono poza tym: płeć i wiek chorych, rodzaj i lokalizację nowotworu pierwotnego, czas, jaki minął do pojawienia się zmian wtórnych, w tym w trzustce (tab. I). Całkowity czas przeżycia zdefiniowano jako czas od rozpoznania choroby do ostatniej obserwacji (luty 2018 r.), używając w tym celu estymatora Kaplana-Meiera. W podobny sposób oceniono również czas przeżycia od rozpoznania zmian przerzutowych w trzustce.

Wyniki

W ocenianej grupie 21 chorych w przypadku 16 (76%) punktem wyjścia dla zmian przerzutowych był RCC. W po-

Tabela I. Badana grupa

Parametry badanej grupy	
Kobiety	16 (76%)
Mężczyźni	5 (24%)
Mediana wieku	55,5 (41–71)
Przerzuty RCC	16 (76%)
Przerzuty innych nowotworów	5 (24%)

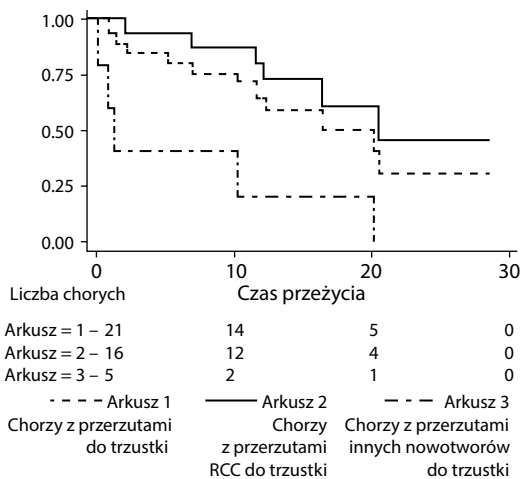
zostałych przypadkach były to: czerniak skóry, czerniak gałki ocznej, rak gruczołowy odbytnicy, rak niedrobnokomórkowy oskrzela. U jednej osoby zmianom przerzutowym RCC do trzustki towarzyszyła obecność synchronicznego guza neuroendokrynnego trzustki. Mediana czasu, po jakim pojawiły się przerzuty odległe, wynosiła 60 miesięcy (0–279), a dla wznowy trzustkowej było to 70 miesięcy (0–279) — obrazuje to tabela II. U dwóch chorych zmiany metastatyczne lokalizowały się najpierw w innych narządach (gruczoł piersiowy, nosogardło). U innych dwóch — zmiany przerzutowe w trzustce pojawiły się ponownie po roku od ich pierwszego wystąpienia w tym narządzie. Doprowadziło to w obu przypadkach do ponownej operacji trzustki. U jednego pacjenta, poza obecnością zmiany ogniskowej w głowie trzustki, wskazaniem do operacji były masywne, nawracające krwawienia do przewodu pokarmowego. Ich przyczyną był guz przerzutowy naciekający ścianę dwunastnicy.

Całkowity czas przeżycia w analizowanej grupie chorych zdefiniowano jako okres pomiędzy rozpoznaniem choroby nowotworowej a zgonem lub zakończeniem obserwacji (luty 2018 r.) (ryc. 1). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 151 miesięcy (10–342), przy czym dla RCC było to 168 miesięcy (25–344), a dla pozostałych nowotworów — 62 miesiące (10–241). Ocenie poddano również przeżycia całkowite od rozpoznania wznowy trzustkowej. Dla całej grupy mediana wynosiła 52 miesiące (2–178), dla chorych z przerzutami RCC było to 54,5 miesiąca (3–178), a dla pozostałych — 10 miesięcy (2–52).

Wielkość zmian przerzutowych w największym wymiarze mieściła się w przedziale 15–75 mm. Zakres i lokalizacja

Tabela II. Rozkład występowania zmian przerzutowych w trzustce w poszczególnych przedziałach czasowych (w miesiącach)

Miesiące	Zmiany
synchroniczne	2 (9,5%)
0–12	3 (14%)
12–60	5 (24%)
60–120	5 (24%)
120–240	4 (19%)
> 240	2 (9,5%)



P = 0,004 (dla testu log-rank porównującego krzywe)

Rycina 1. Krzywe przeżycia dla analizowanej grupy chorych z przerzutami do trzustki

zmian w 10 przypadkach (47,6%) były powodem wykonania splenopankreatektomii, w 8 (38%) — pankreatoduodenektomii, w 2 (9,5%) — klinowej resekcji mięszu trzustki, w innych 2 (9,5%) — wycięcia miejscowego guza, a w 1 przypadku (4,7%) — pankreatektomii. Szczegółowe wyniki leczenia i powikłania pooperacyjne przedstawiono w tabeli III.

Dyskusja

Analiza materiału badanego oraz dane z piśmiennictwa sugerują, że wtórne zmiany ogniskowe w trzustce na

Tabela III. Wyniki leczenia chirurgicznego*

Radykalność	
R0	15 (74%)
R1	5 (21%)
R2	1 (5%)
Powikłania	
DGE**	7 (30%)
przetoka trzustkowa	3 (13%)
inne	1 (5%)
Stopień ciężkości powikłań***	
A	9 (39%)
B	1 (5%)
C	1 (5%)
Śmiertelność****	
okołooperacyjna	1 (5%)
wczesna	1 (5%)
odległa	9 (43%)

* wykonano u 21 chorych łącznie 23 operacje z powodu przerzutów do trzustki

** przedłużone zaleganie żołądkowe (DGE — *delayed gastric emptying*)

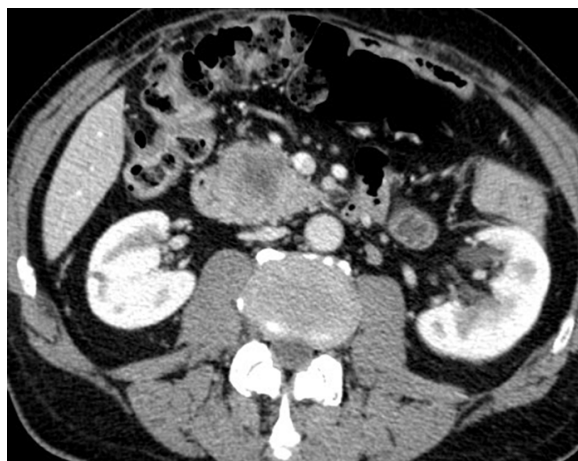
*** wg *International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*

**** okołooperacyjna: do 1 miesiąca po operacji, wczesna: w 2–6 miesiącu po operacji, późna: powyżej 6 miesiąca po operacji

ogół rozpoznaje się przypadkowo w badaniach obrazowych wykonywanych w ramach nadzoru onkologicznego [2]. Na tym etapie, ze względu na potencjalne zagrożenie oraz dynamikę choroby, najistotniejszym problemem jest diagnostyka różnicowa, która pozwala wyodrębnić przypadki pierwotnego raka gruczołowego trzustki.

W dążeniu do rozpoznania i uzyskania całościowego obrazu choroby bardzo ważne jest wykorzystanie badań pomocniczych (należy przy tym rozważyć ich inwazyjność oraz presję czasu, która wynika z biologii raka trzustki). Z tego względu najistotniejsze w diagnostyce różnicowej są: prawidłowo zebrany wywiad i przeprowadzone badanie przedmiotowe, badania obrazowe oraz oznaczenie poziomu markerów nowotworowych (CA 19.9, CEA, SCC, chromogranina A) i ocena ich dynamiki. Podstawowym badaniem w diagnostyce guzów trzustki jest tomografia komputerowa. W jej obrazie istotne są m.in.: zmiany hypo- lub hyperdensyjne, ich liczba, regularność, poszerzenie przewodu trzustkowego lub jego brak, wygląd dróg żółciowych, obszar martwicy centralnej, obecność zmian metastatycznych w innych lokalizacjach czy obecność ognisk pierwotnych (ryc. 2, 3, 4). Powyższe działania diagnostyczne w większości przypadków pozwalają przybliżyć się do rozpoznania oraz wykluczyć lub potwierdzić obecność zmian przerzutowych w innych narządach. W dalszym różnicowaniu przydatne może być wykonanie EUS, PET czy też scyntygrafii receptorowej lub PET z galem. Po wykluczeniu na pierwszym etapie diagnostyki pierwotnego raka gruczołowego trzustki badania te mogą być pomocne w ustaleniu strategii postępowania [2, 3]. Ostateczną weryfikację można uzyskać po ocenie materiału pobranego podczas biopsji igłowej pod kontrolą USG lub podczas badania EUS (materiał histopatologiczny pozwalający na różnicowanie na podstawie barwienia immunohistochemicznego).

W piśmiennictwie sugeruje się, co ma również odzwierciedlenie w przedstawionej grupie chorych, że pacjenci z przerzutami RCC w trzustce roją lepiej, niż pozostali



Rycina 2. Hypowaskularny guz głowy trzustki — typowy obraz raka gruczołowego



Rycina 3. Hyperwaskularne ogniska w trzustce — przerzuty raka jasnokomórkowego nerki



Rycina 4. Hyperwaskularne ogniska w trzustce — nowotwór neuroendokryny trzustki (wielogniskowy)

(Obraz radiologiczny przerzutów raka jasnokomórkowego nerki do trzustki i nowotworu neuroendokryny trzustki (wielogniskowego) jest nie do odróżnienia)

[3–7]. W grupie tych chorych najlepsze rokowania mają ci, którzy są w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0 lub 1), mają pojedyncze lub nieliczne przerzuty, które pojawiły się nie wcześniej niż po 2 latach trwania choroby. Korzystnymi czynnikami rokowniczymi [3] są także: niski lub pośredni stopień złośliwości w skali Fuhrman, doszczętne wycięcie zmian nowotworowych oraz brak progresji choroby po zastosowaniu leczenia systemowego. Co ciekawe, izolowane przerzuty do trzustki w przypadku RCC rokują lepiej, niż podobne zmiany w innych lokalizacjach i mogą świadczyć o indolentnym przebiegu choroby [4, 8]. Mimo to należy zauważyć, że w materiale własnym zaobserwowano wieloletnie przeżycia także u chorych na raka gruczołowego odbytnicy i czerniaka gałki ocznej (odpowiednio 8 i 5 lat). Jednak wielkość badanej grupy nie pozwala na wyciągnięcie wniosków ogólnych.

Z kolei analiza materiału włoskiego [7] wykazuje, że zdecydowanie źle rokują pacjenci z guzami przerzutowymi raka oskrzela, mięsaków oraz (w większości przypadków) czerniaka. Nieco lepiej wypadają chorzy ze zmianami wtórnymi o punkcie wyjścia w obrębie piersi i jelita grubego. Wydaje się, że poza RCC, najlepsze rokowania mają chorzy z przerzutami nowotworów neuroendokrynych z innych lokalizacji. Przyczyną tego stanu rzeczy jest zapewne fakt, że rozprzestrzenianie się tych nowotworów bardzo rzadko ma charakter ograniczony, zarówno w zakresie liczby przerzutów, jak i ich lokalizacji, a największe korzyści z terapii odnoszą pacjenci z korzystną charakterystyką biologiczną nowotworu oraz z dobrą odpowiedzią na leczenie systemowe [7–11]. Względnie dobre rokowanie mają również chorzy, u których wykonano resekcje wielonarządowe lub sukcesywnie leczono operacyjnie pojawiające się z czasem zmiany przerzutowe zarówno w trzustce jak i w innych narządach [6]. Fakt ten zaobserwowano również w materiale własnym autorów tego artykułu.

Naukowcy z ośrodka uniwersyteckiego w Lipsku w retrospektywnej pracy przeanalizowali przypadki 18 chorych z resekcyjnymi przerzutami do trzustki nowotworów o różnym umiejscowieniu pierwotnym, których leczono operacyjnie w latach 1994–2012. Większość ($n = 10, 55,5\%$) stanowiły przerzuty RCC. Ponadto w dwóch przypadkach operowano zmiany wtórne w przebiegu czerniaka, po jednym przypadku — w leczeniu mięsaka, raka okrężnicy, raka pęcherzyka żółciowego, GIST, raka neuroendokryny oraz niedrobnokomórkowego raka płuca. Jednocześnie u 11 chorych z tej grupy stwierdzono inną niż trzustkowa lokalizację przerzutów możliwych do wycięcia. Z tego powodu wykonano u nich resekcje wielonarządowe.

Analiza, którą przeprowadzono w tym artykule, nie daje odpowiedzi na pytanie, czy leczenie operacyjne jest rozwiązaniem ewidentnie lepszym niż nowoczesna chemioterapia. Powodem zasadniczym jest brak grupy kontrolnej. Opierając się na doniesieniach z literatury, należy zauważyć, że skuteczność nowoczesnej chemioterapii nie odbiega od efektywności leczenia chirurgicznego [12,13]. Z drugiej jednak strony warto podkreślić, że w ośrodkach wyspecjalizowanych w chirurgii trzustki śmiertelność okołooperacyjna nie przekracza 2,5–5%. Radykalny zabieg operacyjny, w szczególności przerzutu RCC (zwłaszcza kiedy pojawił się on w toku choroby), daje pacjentom szansę na wyleczenie lub długie przeżycie bez nawrotu i poczucia choroby, a także uniknięcie konsekwencji zdrowotnych i ekonomicznych wielomiesięcznej chemioterapii paliatywnej [14–20].

Nie należy zapominać również o innych metodach, szczególnie cennych w przypadkach nieoperacyjności lub nieresekcyjności zmian przerzutowych. Termoablacja prądem przemiennym o częstotliwości radiowej, radioterapia stereotaktyczna, gammaknife czy cyberknife, mogą być skuteczną alternatywą dla leczenia operacyjnego u chorych, u których istnieją jednoznaczne przeciwwskazania do zabiegu. Mogą

także stanowić część leczenia hybrydowego, np. w przypadku resekcyjnego przerzutu do trzustki oraz nieresekcyjnego przerzutu do ośrodkowego układu nerwowego [3, 20].

Wnioski

1. Głównym czynnikiem, który determinuje los choroego z przerzutami do trzustki, jest rodzaj nowotworu pierwotnego.
2. Leczenie operacyjne guzów przerzutowych trzustki jest najlepszym rozwiązaniem dla wyselekcjonowanych przypadków RCC.
3. Nadzór onkologiczny powinien uwzględniać możliwość wystąpienia zmian przerzutowych RCC bardzo odległych w czasie w stosunku do pierwotnego leczenia operacyjnego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

lek. med. Ireneusz Pierzankowski

Oddział Zabiegowy, Klinika Gastroenterologii Onkologicznej
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie — Centrum Onkologii
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: i.pierzankowski@gmail.com

Otrzymano: 5 listopada 2018 r.

Przyjęto do druku: 27 stycznia 2019 r.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/nawotwory-trzustki/>
2. Hong-yuan S, Xue-song Z, Fei M. Metastases to the pancreas: computed tomography imaging spectrum and clinical features. A retrospective study of 18 patients with 36 metastases. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e913.
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M i wsp. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v58–v68.
4. Yuasa T, Inoshita N, Saiura A i wsp. Clinical outcome of patients with pancreatic metastases from renal cell cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 46.
5. Galia M, Albano D, Picone D i wsp. Imaging features of pancreatic metastases: A comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Imaging* 2018; 51: 76–82.
6. Wiltberger G, Schmelzle M, Hau H-M i wsp.: Extended resection in pancreatic metastases: feasibility, frequency, and long-term outcome: a retrospective analysis. *BMC Surg* 2015; 15: 126.
7. Sperti C, Moletta L, Patanè G. Metastatic tumors to the pancreas. The role of surgery. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 381–392.
8. Grassi P, Doucet L, Giglione P i wsp. Clinical impact of pancreatic metastases from renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0151662.
9. Sperti C, Merigliano S, Moletta L. Metastatic pancreatic tumors: what is the optimal treatment?. *Minerva Chir* 2015; 70: 131–9.
10. Sperti C, Pozza G, Brazzale AR i wsp. Metastatic tumors to pancreas: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Chir* 2016; 71: 337–44.
11. Jakubowski CD, Vertosich EA, Untch BR i wsp. Complete metastasectomy for renal cell carcinoma: Comparison of five solid organ sites. *J Surg Oncol* 2016; 114: 375–9.
12. Chrom O, Stec R, Bodnar L i wsp. Prognostic significance of pancreatic metastases from renal cell carcinoma in patients treated with tyrosine kinase Inhibitors. *Anticancer Research* 2018; vol. 38 no. 1: 359–365.
13. Santoni M, Conti A, Partelli S i wsp. Surgical resection does not improve survival in patients with renal metastases to the pancreas in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2094–100.
14. Benhaim R, Oussoultzoglou E, Saeedi Y i wsp. Pancreatic metastasis from clear cell renal cell carcinoma: outcome of an aggressive approach. *Urology* 2015; 85: 135–40.
15. Kuśnier K, Mrowiec S, Lampe P. Results of surgical management of renal cell carcinoma metastatic to the pancreas. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19: 54–9.
16. Yagi T, Hashimoto D, Taki K i wsp. Surgery for metastatic tumors of the pancreas. *Surg Case Rep* 2017; 3: 31.
17. Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR i wsp. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg* 2009; 96 (6): 579–92.
18. Kalra S, Atkinson BJ, Matrana MR et al. Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic metastases. *BJU Int* 2016; 117: 761–5.
19. Reddy S, Edil BH, Cameron JL i wsp. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3199–206.
20. O’Sullivan S, Cagney DN. The emerging role of stereotactic radiotherapy in gastrointestinal malignancies: a review of the literature and analysis from the Irish perspective. *Ir J Med Sci* 2018; 1755–8.