

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Igor I. Ignjatović

**UTICAJ OBIMA LIMFADENEKTOMIJE NA  
REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA  
OBOLELIH OD KARCINOMA GLAVE  
PANKREASA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Igor I. Ignjatović

**UTICAJ OBIMA LIMFADENEKTOMIJE NA  
REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA  
OBOLELIH OD KARCINOMA GLAVE  
PANKREASA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Igor I. Ignjatović

**THE OUTCOME OF SURGICAL  
TREATMENT FOR PANCREATIC HEAD  
CARCINOMA IN RELATION TO THE  
EXTENT OF LYMPHADENECTOMY**

doctoral dissertation

Belgrade, 2016

**MENTOR:**

Prof. Dr Knežević Srbislav, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. Prof. Dr Kecmanović Dragutin, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, predsednik komisije
2. Prof. Dr Čolović Radoje, akademik, redovni profesor u penziji, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. Dr Matić Slavko, vanredni profesor, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane:

*Bojani*

## SAŽETAK

**Uvod.** Ideja ekstenzivne limfadenektomije je zasnovana na ideji da limfni nodusi izvan polja standardne disekcije mogu sadržati metastaze. Studije japanskih autora Ishikawe-a i Manabe-a iz 1988. i 1989. pokazale su značajno duže višegodišnje preživljavanje pacijenata kojima je rađena duodenopankreatektomija (DP) sa radikalnom limfadenektomijom u odnosu na one kod kojih je rađena standardna limfadenektomija. Od tada, benefit od radikalne limfadenektomije bio je predmet brojnih retrospektivnih studija u Japanu i na Zapadu. Višegodišnje preživljavanje u ovim studijama nije bilo značajno duže ali su stope postoperativnih komplikacija bile u nekim studijama značajno veće. Prva randomizirana kontrolisana studija (RCT) koja je poredila rezultate nakon standardne odnosno radikalne limfadenektomije kod DP bila je studija Pedrazzoli-ja. U ovoj studiji pacijenti sa radikalnom limfadenektomijom su imali značajno duže višegodišnje preživljavanje ali se ovo odnosilo samo na podgrupu pacijenata sa metastazama u limfnim nodusima (N1-status). Sledeće tri randomizirane kontrolisane studije nisu uspele da ponove rezultate Pedrazzoli-jeve studije odnosno nisu pokazale benefit u višegodišnjem preživljavanju nakon radikalne limfadenektomije. Ostali rezultati u smisli mortaliteta, morbiditeta i kvaliteta života bili su slični ili lošiji kod pacijenata sa radikalnom disekcijom limfnih nodusa.

**Ciljevi istraživanja.** Primarni cilj istraživanja bio je analiza uticaja vrste hirurške procedure, standardne odnosno radikalne limfadenektomije na dugoročno preživljavanje pacijenata kojima je urađena DP zbog karcinoma glave pankreasa. Drugi ciljevi uključivali su analizu uticaja vrste hirurške procedure, standardne odnosno radikalne limfadenektomije na stope perioperativnog mortaliteta, postoperativnog morbiditeta i analizu prediktora mortaliteta.

**Materijal i metode.** Istraživanje je dizajnirano po tipu prospektivne kohortne studije. U studiju su uključeni pacijenti mlađi od 80 godina sa potencijalno resektabilnim adenokarcinomom glave pankreasa bez pacijenata sa mucinoznim cistadenokarcinomima i intraduktalnim papilarnim mucinoznim karcinomima. Drugi kriterijumi isključenja iz studije bili su udaljenje visceralne metastaze, R2 resekcija, ASA (*American Society of Anesthesiologists*) skor veći od 3 i adjuvantna terapija. Studija je odobrena od strane etičkog odbora a svi pacijenti su potpisali pristanak za učešće u studiji.

Od januara 2007. do decembra 2010., 103 pacijenta sa potencijalno resektabilnim karcinomom glave pankreasa su operisani *pilorus-preserving* duodenopankreatektomijom (PPDP) na Klinici za digestivnu hirurgiju, Klinički Centar Srbije. Pacijenti su podeljeni u dve grupe. Prva grupa (S=53) je operisana PPDP sa standardnom limfadenektomijom. Druga grupa (R=50) je operisana PPDP sa radikalnom limfadenektomijom. Pacijenti su praćeni na mesec dana prvih 6 meseci, potom na 3 meseca do navršene prve godine od operacije i na 6 meseci nakon toga.

*Standardna limfadenektomija* podrazumevala je resekciju *en bloc* limfnih nodusa desne strane hepatoduodenalnog ligamenta (12b1, 12b2 i 12c), posteriornih pankreatikoduodenalnih limfnih nodusa (13a i 13b), limfnih nodusa uz desnu stranu gornje mezenterične arterije od njenog ishodišta do nivoa donje pankreatikoduodenalne arterije (14a i 14b), anteriornih

pankreatikoduodenalnih limfnih nodusa (17a i 17b) i limfnih nodusa uz zajedničku hepaticnu arteriju (8a) koji se uklanjaju zasebno. *Radikalna limfadenektomija* podrazumevala je uklanjanje svih grupa limfnih nodusa koji se uklanjaju pri standardnoj limfadenektomiji uz disekciju svih limfatika uz a. hepatica-u communis i a. hepatica-u propria-u (8a i 8p), limfnih nodusa oko celijačnog trunkusa (9), limfnih nodusa obe strane hepatoduodenalnog ligamenta (12b1, 12b2, 12c + 12a1, 12a2, 12p1, 12p2), limfnih nodusa duž celog obima gornje mezenterične arterije između aorte i donje pankreatikoduodenalne arterije (14a, 14b + 14c, 14d, 14v) i svih limfatika anterolateralnog aspekta aorte i donje šuplje vene u kontinuitetu sa fascijom Gerota, između celijačnog stabla i donje mezenterične arterije (16a2, 16b1). Za precizno obeležavanje grupa limfnih nodusa korišćena je klasifikacija grupa limfnih nodusa prema JPS (*Japanese Pancreas Society*).

U cilju sagledavanja i prikazivanja svih kliničkih i laboratorijskih obeležja u ispitivanoj populaciji korišćene su sledeće metode deskriptivne statistike: a) mere centralne tendencije; aritmetička sredina (X) i medijana (MED), b) mere varijabiliteta; interval varijacije (max-min), standardna devijacija (SD) i interkvartilni opseg (IQR) i c) relativni brojevi. Za utvrđivanje značajnosti razlike prosečnih vrednosti, odnosno medijana ispitivanih kliničkih i laboratorijskih karakteristika bolesnika kod kojih je rađena standardna odnosno radikalna limfadenektomija, korišćen je Studentov t-test za nevezane uzorke ili Mann-Whitney test, u zavisnosti od normalnosti raspodele ispitivanih obeležja.  $\chi^2$ -test je korišćen pri analizi značajnosti razlike u zastupljenosti kategorijalnih obeležja bolesnika kod kojih je rađena standardna odnosno radikalna limfadenektomija. Za analizu preživljavanja korišćena je Kaplan-Meier-ova analiza, sa Log Rank testom za poređenje preživljavanja bolesnika kod kojih je rađena standardna odnosno radikalna limfadenektomija. Za analizu prediktora letaliteta kod svih bolesnika, korišćen je univarijantni i multivarijantni Cox-ov regresioni model.

**Rezultati.** Demografski parametri među grupama bili su komparabilni. Srednja starost pacijenata (60,7 vs 65,5) kao i distribucija po polu (muško/žensko 29/21 vs 31/22;  $\chi^2=1,071$ ;  $p>0,05$ ) bili su slični među grupama. Preoperativni nivo serumskog bilirubina (248,1 vs 179,5  $\mu\text{mol/L}$ ) i CA 19-9 (171,7 vs 159,9 kU/L;  $t=0,380$ ;  $p>0,05$ ) nisu se značajno razlikovali među grupama. Srednje vreme trajanja operacije (342 min. vs 445 min.;  $t=13,463$ ;  $p<0,001$ ) bilo je značajno duže u grupi sa radikalnom limfadenektomijom. Prosečan broj uklonjenih limfnih nodusa bio je značajno veći u grupi sa radikalnom limfadenektomijom (23,5 vs 17,3;  $t=7,110$ ;  $p<0,01$ ). Ukupna stopa komplikacija bila je značajno viša u radikalnoj grupi u odnosu na standardnu (46,0% vs 26,4%;  $\chi^2=4,28$ ;  $p=0,043$ ). Incidence postoperativnog krvarenja (1,9% vs 4%;  $\chi^2=1,017$ ;  $p>0,05$ ), relaparotomija (1,9% vs 6%;  $\chi^2=1,166$ ;  $p=0,280$ ) i perioperativnog mortaliteta (5,7% vs 6%;  $\chi^2=0,351$ ;  $p>0,05$ ) nisu se značajno razlikovale među grupama. Dužina ležanja u bolnici posle operacije bila je značajno duža u grupi sa radikalnom limfadenektomijom (22,4 vs 17,5 dana;  $t=2,480$ ;  $p<0,05$ ). Učestalost pankreasne fistule bila je slična među grupama (15,1% vs 24,0%;  $\chi^2=1,304$ ;  $p=0,321>0,05$ ), dok je učestalost usporenog gastričnog pražnjenja bila značajno viša u grupi sa radikalnom limfadenektomijom (20% vs 5,7%;  $\chi^2=4,797$ ;  $p=0,029$ ). Većina pacijenata u obe grupe imali su T3 tumor (56,6% vs 60%). Nije bilo značajne razlike u distribuciji T-

statusa među grupama (Mann-Whitney U-test=1161,5; p=0,216). 5-godišnje preživljavanje pacijenata sa T1-T2 tumorom bilo je 16,7% dok od pacijenata sa T3-T4 tumorima niko nije preživeo 5 godina posle operacije. Razlika ipak nije bila statistički značajna (Log Rank=1,369; p=0,061). Metastaze u limfnim nodusima bile su prisutne kod 29 (54,7%) pacijenata u standardnoj i kod 31 (62,0%) pacijenta u radikalnoj grupi. Najviša incidenca metastaza nađena je u Ln13 (32%) i Ln17 (25%). Sledeće najčešće zahvaćene grupe metastazama bile su Ln8, Ln12 i Ln14 sa incidencom od 14,1, 10,9 i 11,7%, respektivno. 5-godišnje preživljavanje za pacijente bez metastaza u limfnim nodusima (N0) bilo je 15,4% (7 pacijenata) dok od pacijenata sa metastazama u limfnim nodusima (N1) niko nije preživeo 5 godina. Srednje preživljavanje za N0 pacijente bilo je 35,4 meseci dok je za N1 pacijente iznosilo 18,3 meseca. Razlika je bila i statistički značajna (Log Rank=28,18; p<0,0001). U zastupljenosti pojedinih stadijuma bolesti nije nađena značajna razlika (I/IIa/IIb-III/IV:6/19/28/0 vs 8/15/27/0; Mann-Whitney U-test=1229,5; p=0,469). Srednje vreme preživljavanja pacijenata za stadijume I, IIa i IIb-III iznosilo je 49, 29,3 i 19,3 meseci respektivno (Log Rank=30,48; p<0,0001). Ukupno 5-godišnje preživljavanje iznosilo je 7,2% a ukupno srednje preživljavanje 26,6 meseci. Više od 80% pacijenata je umrlo unutar dve godine od operacije. U radikalnoj grupi 3 pacijenta su preživela 5 godina dok je u standardnoj grupi pet godina preživelo njih četvoro što daje 5-godišnje preživljavanje od 8% za radikalnu i 6,4% za standardnu grupu. Svi pacijenti koji su preživeli 5 godina bili su u stadijumu I bolesti. Srednje preživljavanje u standardnoj grupi bilo je 26,3 meseci dok je u radikalnoj grupi iznosilo 27 meseci. Log Rank test nije pokazao značajnu razliku u preživljavanju među grupama (Log Rank=0,340; p=0,557). Uni- i multivarijantni Cox-ov regresioni model je korišćen za analizu prediktora mortaliteta. Stadijum bolesti, N-status i zahvaćenost metastazama Ln13, 17 i 14 su identifikovani kao značajni prediktori mortaliteta i nezavisni faktori prognoze bolesti.

**Zaključak.** ISGPS (*International Study Group on Pancreatic Surgery*) je 2014. godine donela konsenzus o stepenu obima limfadenektomije koji treba primeniti u hirurškom lečenju karcinoma glave pankreasa. Jasno su navedene grupe limfnih nodusa, označene prema klasifikaciji JPS (*Japanese Pancreas Society*) koje treba uklanjati prilikom duodenopankreatektomije. Prema ovom konsenzusu limfadenektomija treba da obuhvata: limfne noduse broj 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a i 17b. Jasne preporuke nisu mogle biti date kada su pitanju grupe 8p i 16b1 koje neki autori uključuju u disekciju. U našoj studiji radikalna limfadenektomija kod PPDP nije značajno produžila dugoročno preživljavanje kod pacijenata ali je bila udružena sa značajno višom stopom morbiditeta. Iako se uobičajeno smatra da je R0 resekcija jedina šansa za izlečenje pacijenata sa karcinomom pankreasa, jasno je da ona sama ne može biti dovoljna i da se treba kombinovati sa adjuvatnom hemo- sa ili bez radioterapije.

**Ključne reči:** karcinom glave pankreasa, duodenopankreatektomija, limfadenektomija, preživljavanje

**Naučna oblast:** hirurgija

**Uža naučna oblast:** hepato-bilio-pankreatična hirurgija



## ABSTRACT

**Introduction.** The idea of extended lymphadenectomy was based on the fact that lymph nodes outside the field of dissection can harbour micrometastases. In the studies by Japanese authors Ishikawa and Manabe from 1988 and 1989, long-term survival was significantly improved in patients who underwent pancreaticoduodenectomy (PD) with extended lymphadenectomy comparing to those with standard lymphadenectomy. Since then, the benefit of extended lymphadenectomy has been evaluated in retrospective studies in Japan and also in Western countries. Long-term survival did not differ significantly in patients with extended lymphadenectomy compared to those with standard lymphadenectomy but some studies showed significantly higher rates of postoperative complications in patients who underwent PD with extended lymphadenectomy. The first RCT (randomized controlled trial) to compare the results of standard versus extended lymphadenectomy in PD, was reported by Pedrazzoli et al. In this trial patients who underwent PD with extended lymphadenectomy had a significantly better long-term survival but this regards only to patients with lymph node metastasis (N1). Three other RCTs failed to repeat Pedrazzoli's results and did not prove benefit in long-term survival in patients who underwent extended lymphadenectomy for pancreatic head carcinoma. Other results concerning mortality, morbidity and quality of life were similar between groups or even worse in patients with extended pancreatoduodenectomy.

**Aims and objectives.** The primary aim of this study was to evaluate the benefit of extended lymphadenectomy in PD and to estimate its impact on long-term survival in patients with pancreatic head carcinoma. Secondary end-points included perioperative mortality, postoperative morbidity and predictors of mortality (survival) in patients undergoing standard versus extended lymphadenectomy for pancreatic head carcinoma.

**Material and methods.** The study was designed as a prospective cohort study. For this trial we enrolled patients younger than 80 years of age with potentially resectable adenocarcinoma of the pancreatic head, excluding mucinous cystadenocarcinoma and intraductal papillary mucinous carcinoma. Other exclusion criteria included distant visceral metastases, R2 resection, ASA (*American Society of Anesthesiologists*) score higher than 3 and any adjuvant therapy previously received. This study was approved by institutional ethical review board and all patients gave their written consent before they were enrolled in the study.

From January 2007 to December 2010, 103 patients with potentially resectable pancreatic head carcinoma were enrolled and resected using pilorus-preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) at Clinic for Digestive Surgery, Clinical Center of Serbia. Patients were divided into two groups. First group (S=53) underwent PPPD with standard lymphadenectomy. Second group (R=50) was operated with PPPD with extended lymphadenectomy. Mortality was defined as any death related to surgery. The patients were followed monthly during first 6 months, every 3 months until one year from surgery and every 6 months since. Minimum follow-up period for each patient was 5 years.

*Standard lymphadenectomy* included removal of anterior and posterior pancreatoduodenal lymph nodes (13a, 13b, 17a, 17b), lymph nodes of the right side of the hepatoduodenal ligament (12b1, 12b2, 12c), lymph nodes to the right side of superior mesenteric artery from its origin to the inferior pancreaticoduodenal artery (14a, 14b) and lymph nodes of the anterior-superior region of the common hepatic artery (8a). *Radical lymphadenectomy* included removal of all lymph nodes along the common and proper hepatic artery (8a, 8p), lymph nodes around the celiac trunk (9), all lymph nodes of the left and right side of the hepatoduodenal ligament (12b1, 12b2, 12c+12a1, 12a2, 12p1, 12p2), circumferential skeletonisation of the superior mesenteric artery between the aorta and the inferior pancreaticoduodenal artery (14a, 14b+14c, 14d) and lymph nodes of the anterolateral aspect of the aorta and of the inferior vena cava, in continuity with Gerota's fascia, between the celiac axis and the inferior mesenteric artery. The numeration system of the lymph node stations was adopted from the *General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of the Pancreas* by the Japan Pancreas Society.

In order to observe and view all the clinical and laboratory features in the studied population, we used the following methods of descriptive statistics: a) measures of central tendency; the arithmetic mean (X) and the median (MED), b) measures of variability; the variation interval (max-min), standard deviation (SD) and the interquartile range (IQR) and c) relative numbers. To determine the statistical significance of the differences, averages or median of the clinical and laboratory findings in patients who underwent standard or radical lymphadenectomy, we used student's t-test for unbounded samples or Mann-Whitney test, depending on the normality of the distribution of tested features.  $\chi^2$ -test was used to analyze the statistical significance of differences in representation of the category features of the patients who underwent standard or radical lymphadenectomy. Analysis of the survival of the patients was conducted using the Kaplan-Meier's analysis, with Log Rank test for comparison of survival of the patients who underwent standard or radical lymphadenectomy. For an analysis of predictors of lethality, Cox's regression (Hazard Ratio) model was used.

**Results.** The demographic characteristics between the two groups were well balanced. The mean patient age (60.7 vs 65.5) and gender distribution (male/female 29/21 vs 31/22,  $\chi^2=1.071$ ;  $p>0.05$ ) were comparable between the groups. Preoperative bilirubin serum levels (248,1 vs 179.5  $\mu\text{mol/L}$ ;  $t=1.081$ ;  $p>0.05$ ) and CA 19-9 levels (171.7 vs 159.9  $\text{kU/L}$ ;  $t=0.380$ ;  $p>0.05$ ) were also similar between the groups. The mean operative time (342 min vs. 445 min;  $t=13.463$ ;  $p<0.001$ ) was significantly higher in the extended operation group. The mean number of retrieved lymph nodes in the standard and extended group were 17.3 vs 23.5, respectively ( $t=7.110$ ;  $p<0.01$ ), which was statistically highly significant. Overall morbidity rate (26.4% vs 46.0%) was significantly higher in the extended group ( $\chi^2=4.28$ ;  $p=0.043$ ). Incidence of early postoperative bleeding (1.9% vs 4%;  $\chi^2=1.017$ ;  $p>0.05$ ), relaparotomy (1.9% vs 6%;  $\chi^2=1.166$ ;  $p=0.280$ ) and mortality rate (5.7% vs 6%;  $\chi^2=0.351$ ;  $p>0.05$ ) were similar between the two groups. Postoperative hospital stay (17.5 vs 22.4 days;  $t=2.480$ ;  $p<0.05$ ) was significantly higher in the extended operation group. Pancreatic fistula rates (15.1% vs 24.0%;  $\chi^2=1.304$ ;  $p=0.321$ ,  $p>0.05$ ) were similar between the groups. Delayed gastric emptying (DGE) was registered in 3 patients (5.7%) in the standard and in 10 patients

(20%) in the extended group ( $\chi^2=4.797$ ;  $p=0.029$ ) and the difference was highly significant. The majority of patients in both groups had T3 tumor (56.6% vs 60%,). T-status distribution was similar between the 2 groups (Mann-Whitney U-test=1161.5;  $p=0.216$ ). 5-year survival for T1-T2 patients was 16.7% while there were no 5-year survivors in T3-T4 group. However, the difference was not statistically significant (Log Rank=1.369;  $p=0.061$ ). Lymph node metastasis were present in 29 (54.7%) and in 31 (62.0%) for the standard and the extended group, respectively. The highest incidence of lymph node metastasis was found at the anterior and posterior pancreatoduodenal nodes (32% for Ln13 and 25% for Ln17). The next higher incidence of metastasis was found in lymph nodes along the hepatic artery (Ln8), lymph nodes in the hepatoduodenal ligament (Ln12) and those around superior mesenteric artery (Ln14) in 14.1%, 10.9% and 11.7%, respectively. The 5-year survival for negative-node patients was 15.4% (7 patients) while none of the patients with lymph node metastasis survived 5 years (0%). Median survival time for the negative-node patients was 35.4 months and 18.3 months in patients with lymph node metastasis which was statistically highly significant (Log Rank=28.18;  $p<0.0001$ ). No difference was found between the 2 groups in the distribution of the stage of the disease (I/IIa/IIb-III/IV:6/19/28/0 vs 8/15/27/0; Mann-Whitney U-test=1229.5;  $p=0.469$ ). Mean survival for patients in Stage I, IIa and IIb/III was 49, 29.3 and 19.3 months, respectively (Log Rank=30.48;  $p<0.0001$ ). The 5-year overall survival was 7.2% for all patients. Overall median survival was 26.6 months. More than 80% of patients died within 2 years from surgery. There were four 5-year survivors in the standard and three in the extended group. All of these 7 patients were in stage I. The 5-year survival rate for the standard group was 6.4% and 8% for the extended group. Median survival in the standard group was 26.3 months, comparing to 27 months in the extended operation group. The Log Rank test showed no significant difference between the 2 groups (Log Rank=0.340;  $p=0.557$ ). Uni- and multivariate Cox regression model was performed to identify the predictors of survival (mortality). Stage, N-status and involvement of Ln13, 17 and 14 were shown to be the most reliable and independent prognostic factors.

**Conclusion.** In 2014 *International Study Group on Pancreatic Surgery* (ISGPS) had come to an agreement on the extent of lymphadenectomy which should be done in surgical treatment for pancreatic head carcinoma. They made a clear definition and consensus on which lymph node groups should be included in lymphadenectomy for pancreatic cancer. Therefore, lymphadenectomy should include: Ln stations number 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a right lateral side, 14b right lateral side, 17a and 17b. However, no strong recommendations could be given on removal of the Ln8p and 16b1. In our study extended lymphadenectomy in PPPD did not improve long-term survival in patients with resectable pancreatic head carcinoma but it had led to the higher morbidity rates. Although an R0 resection is usually said to be the only chance of a long-term survival in these patients, it is now clear that this treatment modality alone is not efficient enough and should be combined with some form of adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy.

**Key words:** pancreatic head carcinoma, pancreaticoduodenectomy, lymphadenectomy

**Area of interest:** surgery

**Field of interest:** hepato-biliary-pancreatic surgery

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Etiologija i epidemiologija karcinoma pankreasa.....	1
1.1.1 Faktori sredine.....	3
1.1.2 Genetski faktori.....	6
1.1.3 Molekularna genetika karcinoma pankreasa.....	8
1.2 Patologija tumora pankreasa.....	13
1.2.1 Duktalni adenokarcinom.....	14
1.2.2 Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme.....	18
1.2.3 Mucinozne cistične neoplazme.....	21
1.2.4 Serozne cistične neoplazme.....	23
1.2.5 Solidne pseudopapilarne neoplazme.....	26
1.2.6 Ne-epitelni i sekundarni tumori.....	27
1.2.7 Tumoru-slične lezije.....	28
1.2.8 Prekancerozne lezije.....	29
1.3 Klinička procena i preoperativni stejdžing raka pankreasa.....	36
1.4 Stejdžing sistemi za karcinom pankreasa.....	42
1.5 Indikacije za resekciju karcinoma pankreasa.....	47
1.6 Hirurško lečenje karcinoma glave pankreasa.....	54
1.6.1 Operativna tehnika.....	54
1.6.2 Postoperativne komplikacije.....	64
1.6.3 Ekstenzivna radikalna hirurgija u lečenju karcinoma pankreasa.....	70
1.6.4 Palijativna duodenopankreatektomija.....	77
1.6.5 <i>By-pass</i> hirurgija za uznapredovali rak glave pankreasa.....	79
1.7 Neoadjuvantna terapija za granično ( <i>borderline</i> ) resektabilne tumore.....	87
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	93

3. MATERIJAL I METODE.....	94
3.1 Opis istraživanja i dizajn studije.....	94
3.2 Laboratorijske analize.....	94
3.3 Radiološke dijagnostičke procedure.....	95
3.4 Hirurške procedure.....	95
3.5 Histopatološka analiza.....	96
3.6 Postoperativne komplikacije.....	96
3.7 Statistička analiza.....	96
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	97
4.1 Demografska i klinička obeležja.....	97
4.2 Postoperativne komplikacije.....	102
4.3 Analiza histopatoloških karakteristika.....	108
4.4 Rezultati preživljavanja.....	122
4.5 Analiza prediktora mortaliteta.....	134
5. DISKUSIJA.....	137
6. ZAKLJUČCI.....	158
7. LITERATURA.....	159

## 1. UVOD

### 1.1 ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA PANKREASA

Karcinom pankreasa danas je osmi uzrok smrti od karcinoma u svetu i trinaesti karcinom po učestalosti sa približno 200,000 novih slučajeva godišnje u svetu. Kod muškaraca on je četvrti uzrok smrti od karcinoma, a kod žena peti. U SAD je 2006. registrovano 33,730 novih slučajeva dok je u Evropi taj broj bio 60,139. Ovaj tumor čini 2% svih karcinoma digestivnog trakta i 2,8% smrti od svih karcinoma.<sup>1</sup> Gotovo 95% karcinoma pankreasa su karcinomi egzokrinog tkiva, a od njih više od 90% su duktalni adenokarcinomi. Više od 60% ovih tumora lokalizovano je u glavi pankreasa. Petogodišnje preživljavanje u periodu od 1986. do 1993. bilo je manje od 5%, dok je šezdesetih godina prošlog veka bilo svega oko 1%. Potencijalno kurativna resekcija može se uraditi kod svega 10-20% bolesnika od kojih se kod većine može očekivati recidiv unutar godinu dana od operacije. Nakon resekcije prosečna dužina preživljavanja iznosi 14,3 meseci. Danas je 5-godišnje preživljavanje kod reseciranih oko 14-20% u velikim serijama, a za tumore manje od 3 cm i do 30%. Karcinom pankreasa do danas je ostao veoma teška, rapidno progresivna i fatalna bolest, visokog malignog potencijala pri čemu su stope incidence i mortaliteta približno iste. Stope mortaliteta za karcinom pankreasa u ravnomernom su porastu poslednjih decenija da bi se kod muškaraca po poslednjim podacima stabilizovale sa čak i tendencijom pada dok se kod žena trend rasta nastavlja i dalje.<sup>2</sup> Ovaj tumor se gotovo nikada ne javlja pre 30. godine života, a najveća incidenca je između 65. i 75. godine života. U 7. deceniji rizik za oboljevanje od karcinoma pankreasa je veći čak 40 puta nego u četvrtoj deceniji. Samo 0,3% ovih tumora se javlja pre 40. godine života. Iako je ukupan broj slučajeva gotovo jednak među muškarcima i ženama, ovaj tumor je nešto česći kod muškaraca (4,6/100,000) nego kod žena (3,3/100,000) što daje odnos M:Ž od 1,4:1. Incidenca na svetskom nivou za muškarce starije od 65 godina je 35 slučajeva na 100,000, a za mlađe od 44 godine iznosi 0,55 na 100,000 godišnje. Kod žena ove vrednosti su 29 na 100,000 i 0,34 na 100,000 godišnje.<sup>3</sup> Najviše incidence oboljevanja prijavljene su u nekim zemljama Istočne Evrope i Severnoj Americi, dok su najniže u Jugoistočnoj Aziji, Severnoj/Južnoj Africi i Indiji. Najveću incidencu karcinoma pankreasa kod muškaraca imaju Poljska, Japan, Italija i SAD (12-14/100,000), a za žene Finska, SAD i Poljska (9/100,000).<sup>1,2</sup> Najmanju incidencu karcinoma pankreasa ima Indija (1-2/100,000). Unutar pojedinih zemalja incidenca oboljevanja može znatno varirati u odnosu na rasnu, religijsku i socio-ekonomsku pripadnost. Tako su, na primer, Afro-Amerikanci sa 30-40% većim rizikom za oboljevanje od karcinoma pankreasa u odnosu na belce u SAD, dok su

istovremeno neke afričke zemlje kao Mali i Uganda sa najnižom incidencom oboljevanja od raka pankreasa (Tabela 1.1). Afro-Amerikanci imaju stopu od 10,49/100,000 godišnje za muškarce i 8,21/100,000 godišnje za žene, dok je stopa oboljevanja u Ugandi 1,35/100,000 godišnje za muškarce i 0,72/100,000 za žene. Ovo se delimično može objasniti promenom načina života i navika u ishrani kao i faktora okoline kod imigranata ali i boljom zdravstvenom negom i savremenijim dijagnostičkim procedurama u razvijenim zemljama Zapada. Uopšte, visoko industrijalizovane zemlje imaju više incidence karcinoma pankreasa od slabo razvijenih. S druge strane, imigranti azijskog porekla u SAD imaju nižu incidencu u odnosu na druge grupe doseljenika, što se može objasniti delimično očuvanjem životnih i dijetetskih navika iz zemalja svog porekla. Dalje, Maori sa Novog Zelanda imaju znatno veću incidencu oboljevanja (9,8 i 6,7/100,000 za muškarce i žene) u odnosu na ostatak Australije i Novog Zelanda.<sup>4</sup>

**Tabela 1.1** Broj novih slučajeva karcinoma pankreasa na 100,000 osoba godišnje u pojedinim zemljama (preuzeto iz *International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955-1988. Eur J Epidemiol 2003;18:801*)

Country (Registry)	Men	Women
North America		
Canada (Canadian Cancer Registry)	7.74	5.46
USA (Los Angeles County Cancer Registry)		
Black	10.49	8.21
Chinese	3.95	2.48
Filipino	4.25	5.40
Japanese	7.49	6.41
Korean	4.80	5.36
Spanish-surnamed white	7.17	5.24
Other white	8.05	5.83
Oceania		
Australia (New South Wales)	6.93	4.89
New Zealand (New Zealand Registry)		
Maoris	9.80	6.72
Non-Maoris	7.29	4.60
Europe		
Belarus (Republican Central Registry)	8.58	3.63
England and Wales (National Health Service Central Register)	7.39	5.29
France (Isere)	4.64	2.81
Netherlands (Eindhoven)	6.04	4.04
Slovenia (Cancer Registry)	8.08	5.00
Spain (Tarragona)	4.14	3.08
Sweden (Swedish Cancer Registry)	7.04	5.75
Asia		
China (Shanghai)	6.31	4.12
India (Bombay)	2.29	1.81
Japan (Miyagi Prefecture)	10.85	5.52
South America		
Brazil (Goiana)	4.60	3.95
Colombia (Cali)	5.44	3.78
Africa		
Mali (Bamako)	2.41	0.84
Uganda (Kyadondo)	1.35	0.72

Pojedine religijske grupacije takođe pokazuju znatna odstupanja u incidenci oboljevanja u odnosu na svoju okolinu što je najčešće teško objasniti. Tako se zna da je incidenca karcinoma pankreasa kod Mormona iz Američke države Juta gotovo za trećinu niža u odnosu

na ostale stanovnike ove države. Treba još pomenuti da Aškenazi Jevreji imaju više incidence oboljevanja u odnosu na svoje sunarodnike.<sup>5</sup> Gore navedeni podaci dobijeni su kao rezultati deskriptivnih studija dok se analitičkim epidemiološkim studijama ispituje izlaganje faktorima rizika i pojava bolesti individualno.

### 1.1.1 Faktori sredine

**Pušenje.** Nedvosmisleno je dokazano da je pušenje, naročito cigareta, značajan faktor rizika za nastanak karcinoma pankreasa. Rizik za nastanak karcinoma je 2-3 puta veći kod pušača u odnosu na nepušače dok relativni rizik iznosi 1,5:1. Više od 30% obolelih od karcinoma pankreasa su pušači.<sup>6-12</sup> Do sada je objavljeno najmanje 27 studija koje su ispitivale ovaj odnos i većina je objavila ubedljive dokaze da između pušenja i karcinoma pankreasa postoji pozitivna korelacija. Izvesno je da postoji takozvani dozno-zavisni odnos što znači da se rizik za nastanak karcinoma povećava sa brojem popušanih cigareta. Najmanje 5 studija je pokazalo da je ovaj odnos stabilan i visoko statistički značajan. Bivši pušači za 10-15 godina nakon prestanka pušenja smanjuju rizik na nivo koji za karcinom pankreasa imaju i nepušači. IARC (*International Agency for Research on Cancer*) stoga je klasifikovala pušenje cigareta kao dokazani humani karcinogen za pankreas. Da bi se moglo sa sigurnošću reći da je pušenje imalo ulogu u karcinogenezi, pušački staž treba da je duži od 15 godina. Iz toga se može zaključiti da je njegova uloga verovatno u nekom kasnijem stadijumu karcinogeneze. Za ovo je najčešće okrivjavana N-nitrozo komponenta duvanskog dima, ali specifični karcinogen još uvek nije prepoznat.<sup>13</sup>

**Ishrana.** Smatra se da način ishrane takođe može biti od značaja u potencijalnom nastanku karcinoma pankreasa. Treba imati na umu da pankreas nije, za razliku od drugih organa GIT-a, direktno izložen dejstvu hrane, te bi potencijalno karcinogeni sastojci mogli na njega delovati putem promena u metaboličkoj okolini ili biti dostavljeni do njega putem krvi. Veliki broj studija ispitivao je potencijalnu vezu između načina ishrane i nastanka karcinoma pankreasa, ali iako je postavljen veliki broj hipoteza, većina istih su rezultat više empirijskog posmatranja nego nekog specifičnog otkrivenog biološkog mehanizma. Tipičnu studiju su objavili Armstrong i Doll<sup>14</sup> koji su pokazali da postoji veoma značajna korelacija između incidence raka pankreasa i unosa jaja i animalnih proteina kod muškaraca, te unosa jaja i prostih šećera kod žena. Howe i Burch su, koristeći ranije objavljene podatke iz studije Prentice-a i Sheppard-a,<sup>15</sup> okrivili visok sadržaj masti u ishrani za povećan rizik za nastanak karcinoma pankreasa. Ta veza ipak nije tako naglašena kao kod nekih drugih karcinoma.



Dalje treba reći da je dokazana veza između ukupnog energetskeg unosa i povišenog rizika za nastanak karcinoma pankreasa. U studiji koju su u SAD sproveli Silverman i sar.<sup>16</sup> ovaj odnos je jasno apostrofirano, s tim što je visok energetskeg unos standardizovan kroz indeks telesne mase. Prema njima, visok BMI (*body mass index*) je u pozitivnoj korelaciji sa rizikom za nastanak karcinoma pankreasa. Ipak, skorašnja studija obavljena u Šangaju i Kini nije uspela da pokaže istu korelaciju. Kompleksan odnos između gojaznosti, ukupnog energetskeg unosa, fizičke aktivnosti i rizika za nastanak karcinoma pankreasa zahteva dalje ispitivanje i evaluaciju. Stoga, iako se Zapadni način ishrane smatra faktorom rizika, još uvek se ne može sa sigurnošću okriviti nijedan sastojak hrane niti grupa namirnica. S druge strane, dokazano je da visok sadržaj vitamina C i vlakana u ishrani (voće, povrće i cerealijske) smanjuju rizik za oboljevanje od karcinoma pankreasa. Od 13 studija koje su u svom pregledu analizirali Howe i Burch,<sup>17</sup> samo jedna nije uspela da pokaže ovu korelaciju. Od tada je objavljeno još 5 studija koje su pružile dokaze u prilog postojanja ovog odnosa. Treba dodati još da je unos mesa uglavnom bio povezivan sa povećanim rizikom za nastanak raka pankreasa što je pokazano u čak 9 skorašnjih studija, za šta su okrivljeni N-nitroso sastojci i aromatični amini kojima je meso izloženo u procesu pravljenja mesnih proizvoda.

**Alkohol i kafa**, iako često navođeni kao potencijalni kancerogeni, na osnovu dosadašnjih istraživanja ne mogu se direktno optužiti da povećavaju rizik za nastanak raka pankreasa. Ipak, treba pomenuti da je alkohol jedan od glavnih etioloških faktora za nastanak hroničnog pankreatisa na čijem terenu vremenom može nastati karcinom pankreasa kao posledica akceleracije procesa akumulacije mutacija i klonalne ekspanzije.<sup>18,19</sup>

**Profesija.** Postoje dokazi da je obavljanje nekih profesija u vezi sa nastankom karcinoma pankreasa. Studija iz Montreala procenjuje da ovaj rizik može biti i do 25%.<sup>20</sup> Ipak dosadašnji podaci iz literature su nekonzistentni i različiti. Weiderpass i sar.<sup>21</sup> identifikovali su precizno 4 nokske udružene sa povećanim rizikom za nastanak raka pankreasa: aluminijum, jonizujuće zračenje, stiren i nespecifični pesticidi. U istoj studiji navedeno je 14 zanimanja i/ili noks koji su povezani sa povećanim rizikom: administracija, naučni radnici, radnici u metalnoj industriji (aluminijum), automehaničari, rad na benzinskim pumpama i u garažama, hemijska industrija, automobilska industrija, rad sa kafom, pićem i duvanom, kožna industrija, naftne bušotine, petrohemijska industrija, štamparije, rad sa gumom i drvetom, organska prašina, živa, benzen, kadmijum, dihloropropen, PCNB, DDT i drugi. Ipak, i u ovom slučaju, kao i kod namirnica, teško je precizno i pojedinačno označiti specifični agens koji bi sa sigurnošću mogao biti povezan sa nastankom karcinoma pankreasa.

**Druge bolesti i operacije.** Hronični pankreatitis je izvesno faktor rizika za oboljevanje od karcinoma pankreasa premda sa malim udelom u ukupnom broju slučajeva. Zna se da hronična inflamacija definitivno ubrzava proces akumulacije mutacija i klonalne ekspresije neophodne za nastanak karcinoma.<sup>22</sup> Pacijenti koji boluju od hroničnog pankreatitisa imaju značajno veći rizik (10-20 puta) da obole od karcinoma u poređenju sa ostalom populacijom. Treba reći i da 10-50% pacijenata obolelih od raka pankreasa imaju sekundarno nastali, histološki dokazani, hronični pankreatitis nastao kao posledica opstrukcije pankreasnog voda. Everhart i Wright<sup>23</sup> su prikazali 9 od 11 studija koje su našle pozitivnu korelaciju između dijabetes melitusa i nastanka karcinoma pankreasa. Povećani rizik odnosi se samo na insulin ne-zavisni tip dijabetesa (tip II). Smatra se da ovi pacijenti imaju 1,5-2 puta veći rizik za nastanak karcinoma pankreasa u odnosu na normalnu populaciju. Studija iz Minesote našla je da će 1% dijabetičara starijih od 50 godina dobiti karcinom pankreasa za 3 godine od postavljanja dijagnoze.<sup>24</sup> S druge strane treba reći i da je hiperglikemija prisutna kod oko 20% a glikozurija kod 30% pacijenata sa karcinomom pankreasa, kao i da 80% obolelih dobije dijabetes melitus unutar 12 meseci od postavljanja dijagnoze raka pankreasa, što može uzročno-posledični odnos između dijabetesa i raka pankreasa učiniti nejasnim. Primarni sklerozantni holangitis nosi sa sobom 14 puta veći rizik za nastanak karcinoma pankreasa.<sup>25</sup> Prema nekim studijama, ranije učinjene resekcije želuca, pre 20 i više godina, zbog peptičkog ulkusa, povećavaju 1,8 puta rizik od nastanka karcinoma pankreasa.<sup>26</sup> Ovo najverovatnije usled snižavanja pH u gornjim partijama GIT-a što može biti uzrok stvaranja povećane količine karcinogena (nitrozo-amina), što je i dokazano na životinjskom modelu. Tačan mehanizam kod ljudi tek treba da bude razjašnjen. Slično se smatra i za holecistektomirane kao i one sa kalkulozom žučne kese. Holecistektomija povećava nivo cirkulišućeg CCK-a u serumu što je udruženo sa povećanjem sadržaja pankreasne DNK i DNK sinteze na životinjskom modelu kod hrčaka. Ovo rezultira hipertrofijom i hiperplazijom pankreasnih ćelija. Druge studije su osporile ove zaključke. Seropozitivnost na *helicobacter pylori* (IgG antitela ili CagA+ antigeni) takođe se smatra faktorom rizika za razvoj karcinoma pankreasa.<sup>27</sup> Na kraju, dugogodišnja upotreba aspirina i drugih nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL) po nekima je takođe faktor rizika. Tako je utvrđeno da su žene koje redovno koriste Aspirin više od 20 godina pod povećanim rizikom za nastanak karcinoma pankreasa. Nalazi drugih studija su kontroverzni po ovom pitanju.

### 1.1.2 Genetski faktori

Smatra se da približno 10% svih slučajeva karcinoma pankreasa ima genetsku osnovu. Izvesno je da su deca obolelih od karcinoma pankreasa pod povećanim rizikom za nastanak istog i to nezavisno od toga u kojem je životnom dobu kod roditelja dijagnostikovani karcinom. Studija sa *Mayo* klinike potvrdila je ovo tako što je pokazala povećan rizik za nastanak karcinoma pankreasa kod najbližih rođaka obolelih (standardizovani odnos incidenci-SIR=1,88). Različiti genetski sindromi povezani sa karcinomom pankreasa i njihove genske mutacije prikazani su u Tabeli 1.2.

**Peutz-Jeghers sindrom.** Autozomno-dominantni sindrom koji se odlikuje postojanjem multiplih oro-mukoznih pigmentnih nevusa i intestinalnih hamartoma u mladem životnom dobu. Udružen je sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma različitih organa među kojima i pankreasa. Odgovorni defekt je mutacija *LKB1/STK11* gena na hromozomu 19p za kodiranje serin-treonin kinaze.

**Familijarni atipični multipli mola-melanoma sindrom (FAMMM).** Ovo je autozomno-dominantni sindrom sa inkompletnom penetracijom koji se karakteriše familijarnom pojavom melanoma, multiplih atipičnih prekursor lezija i povećanom incidencijom drugih kancera osim kože. Rizik za nastanak raka pankreasa je 17% do 75. godine života. Uzrok je mutacija *p16* tumor-supresorskog gena na hromozomu 9p.

**Familijarni sindromi karcinoma dojke i ovarijuma.** Uzrokovan je mutacijama *BRCA1* i *BRCA2* tumor-supresorskog gena na hromozomu 13q i odlikuje se povećanim rizikom za nastanak raka dojke, ovarijuma i pankreasa.

**Hereditarni ne-polipozni kolorektalni karcinom (HNPCC).** Autozomno-dominantna bolest sa povećanim rizikom za razvoj kolorektalnog i ekstrakoloničnih karcinoma, uključujući i karcinom pankreasa. Rizik za nastanak karcinoma pankreasa je manji od 5%.

**Familijarna adenomatozna polipoza (FAP sindrom).** Autozomno-dominantni sindrom sa gotovo potpunom penetracijom koji se karakteriše prisustvom stotina (najmanje 100) do hiljada polipa kolona koji po pravilu maligno alterišu. Postoji i povećan rizik za ekstrakolonične karcinome, pa tako i za karcinom pankreasa. Za ovaj sindrom odgovorna je mutacija takozvanog *APC* gena.

**Ataksija-teleangiektazija.** Autozomno-recesivni sindrom uslovljen gubitkom ATM gena na 11q22.3. Nosioци ove mutacije imaju povećani rizik na nastanak karcinoma pankreasa.

**Li-Fraumeni sindrom.** Autozomno-dominantni sindrom uzrokovan mutacijom TP53 gena koji dovodi do rane pojave sarkoma, karcinoma dojke i pluća, tumora mozga i leukoza. Takođe je povezan sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma pankreasa.

**Hereditarni pankreatitis.** Nasleđuje se autozomno-dominantno i karakteriše ga rekurentni ataci pankreatitisa u detinjstvu koji vode u hronični pankreatitis već u tinejdžerskom dobu. Uzrokovan je mutacijom katjenskog tripsinogen gena (PRSS1) na hromozomu 7q35. Ova mutacija je uzrok ili efikasnije autoaktivacije enzima ili njegove otežane inaktivacije. Inflamacija u tkivu pankreasa neminovno dovodi do ponavljanja ciklusa proliferacija ćelija dukalnog sistema te prekida i grešaka u procesu ćelijske diferencijacije, što predstavlja mitogeni stimulus za neoplastičku transformaciju. Postoji rizik od 35-44% za nastanak karcinoma pankreasa i to 70 godina nakon pojave prvih simptoma pankreatitisa.

**Familijarni karcinom pankreasa (FPC).** Definisan je kao pojava više od dva slučaja raka pankreasa u jednoj porodici pri čemu se ne može dokazati postojanje drugih karcinomskih sindroma kod obolelih individua. U pitanju je autozomno-dominantni sindrom sa inkompletnom penetracijom. Opisan je prvi put 1987. ali je 1989. prezentovana prva sistematska kohorta FPC porodica. S druge strane sasvim je moguće da u jednoj porodici postoji više od 1 slučaja karcinoma pankreasa te je postavljano pitanje da li FPC sindrom uopšte postoji. Danas se to gotovo sa sigurnošću može tvrditi. *European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC)* koji je osnovan 1997. ima zadatak da istražuje i prikuplja slučajeve porodica u kojima postoji više obolelih od karcinoma pankreasa. Do sada je registrovano 209 porodica na osnovu incidence karcinoma pankreasa u njima i kod 148 familija nije nađeno postojanje bilo kakvog drugog kancer-sindroma, te su iste označene kao porodice sa FPC sindromom. Maksimalni rizik za članove ovih porodica tokom celoga života iznosi 50% i povećava se sa godinama dostižući vrhunac u 8. deceniji života. Sa sigurnošću se zna da je ovaj sindrom uzrokovan mutacijom BRCA2. Eberle i sar. su označili lokus 4q32-34 kao potencijalno odgovoran za nastanak FPC sindroma. Njihova studija bila je bazirana na praćenju i proučavanju jedne američke porodice (Familija X) gde su raku pankreasa često prethodili dijabetes melitus, egzokrina insuficijencija pankreasa i imidžing abnormalnosti karaktersitične za lokalnu displaziju. Ovi surogat markeri kombinovani sa rigoroznim *screening* programom za potvrdu ranih lezija,

omogućili su da nosioci budu indentifikovani. Familija X se ispostavila da je neobična FPC porodica jer dijabetes često nije bio udružen sa FPC u drugim porodicama. Stoga se mutacije ovog lokusa mogu okriviti za rak pankreasa samo kod manjeg broja porodica. Zanimljivo je da su oboljevanje i smrt od raka pankreasa u svakoj sledećoj generaciji FPC porodica povezani sa znatno mlađom životnom dobi. Ovaj fenomen naziva se anticipacija. Klinički posmatrano, simptomi kao što su dispepsija, neodređen i tup bol u gornjim partijama trbuha, anoreksija, gubitak telesne mase i pojava dijabetesa u kasnoj životnoj dobi često ne deluju alarmantno, pa se ni detaljnije kliničke pretrage ne vrše kod ovih pacijenata. Ipak, ovi simptomi su obično prisutni 6-12 meseci pre postavljanja dijagnoze raka pankreasa. Preporučljivo je da individue sa visokim rizikom za razvoj raka pankreasa, budu podvrgnute blagovremeno *screening*-u u smislu izvodjenja EUS (endoskopski ultrazvuk) i molekularne analize pankreasnog soka.

**Cistična fibroza.** Uzrokovana mutacijom CFTR gena takođe nosi veći rizik za oboljevanje od raka pankreasa u odnosu na zdrave osobe.

**Tabela 1.2** Hereditarni karcinomski sindromi povezani sa povećanim rizikom za oboljevanje od karcinoma pankreasa (preuzeto iz *Bardeesy N et al. Pancreatic cancer biology and genetics. Nat Rev Cancer 2002;2:897*)

Syndrome	Gene mutation
Peutz–Jeghers syndrome	<i>STK11/LKB1</i>
Familial breast and ovarian cancer syndromes	<i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>
Familial atypical multiple mole melanoma	<i>TP16</i>
Familial pancreatic cancer	<i>BRCA2</i> in up to 20%; 4q32–34?
Hereditary pancreatitis	<i>PRSS1</i> in up to 80%
von Hippel–Lindau disease	<i>VHL</i>
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>
Li–Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>
Cystic fibrosis	<i>CFTR</i>
Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>
Hereditary nonpolyposis colon cancer	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2</i>

### 1.1.3 Molekularna genetika karcinoma pankreasa

Poslednje dve decenije donele su značajna nova saznanja i bolje razumevanje biologije raka pankreasa. Analize na molekularno-genetskom nivou pružile su dokaze o postojanju nekoliko gena koji su sigurno involvirani u različitim stadijumima procesa karcinogeneze. Najbolji primeri su: KRAS, TP53, INK4A kao i aberantna ekspresija ili genska mutacija komponente za EGF (epidermalni faktor rasta) i TGF-beta (transformišući faktor rasta-beta) signalnih

puteva. Histološka evaluacija adenokarcinoma uklonjenih hirurškom resekcijom omogućila je novu morfološku klasifikaciju displastičnih lezija koje predstavljaju prekursore raka pankreasa takozvane pankreasne intraepitelne neoplazije (PanIN), što je dalje vodilo tačnijem određivanju vremena u kojem određene mutacije deluju u procesu razvoja raka pankreasa. Konačno, genetskim inženjeringom kreirani modeli raka pankreasa kod eksperimentalnih životinja su omogućili pronalaženje veze između specifičnih genskih mutacija u *target* ćelijama i razvoja prekanceroznih lezija i invazivnih karcinoma. Zna se da je karcinogeneza dugotrajni, višestepeni proces koji uključuje akumulaciju genskih i epigenetskih mutacija. Alteracije u putevima onkogenih ključne su za proces karcinogeneze. Tri najznačajnija takva odstupanja u putevima onkogenih odnose se na: Ras, receptor tirozin-kinaze i Akt/PI3K.

**K-Ras signalni put.** Najvažniji onkogen za pankreasni karcinom svakako je K-Ras. Mutacije ovog onkogenih registrovane su u 75-90% slučajeva.<sup>28,29</sup> Drugi članovi ras-familije (HRAS i NRAS) očitno nisu u vezi sa pankreasnim karcinomom. Ras je zapravo, mali GTP-vezujući protein koji igra ulogu u faktorima rasta posredovanim, putevima transmisije signala. Mutacije K-Ras-a su generalno ograničene na kodon 12 ali mogu često biti afektirani i kodoni 13 i 61. Rezultat ovih mutacija zapravo je konstitutivno hiperaktivna forma Rasa zbog čega je protein “zarobljen” u GTP-vezujućem stanju. Ovako aktivni Ras sada može stimulisati čitav niz kaskada signala. Ipak treba reći da se još uvek potpuno ne zna koji je to specifični signalni put i kakva je njegova uloga u karcinogenezi karcinoma pankreasa. Postoji više dokaza u prilog tvrdnji da se K-Ras mutacija odigrava negde u ranoj fazi karcinogeneze i da je verovatno neophodno sadejstvo još nekih genskih mutacija. Ove mutacije se, interesantno, često mogu naći i kod benignih lezija pankreasa. Tako su 2003. godine pokazane genetski izazvane PanIN lezije na pankreasu miševa, kao posledice aktivacije onkogenih K-ras (KRASG12D).<sup>30</sup> U roku od 20 meseci, više od 90% životinja imalo je invazivni karcinom pankreasa. Stoga se sada sa sigurnošću može tvrditi da ekspresija mutiranog K-ras, K-rasG12D, vodi nesumnjivo razvoju karcinoma pankreasa. Treba dodati da se ovaj proces, mutacijom tumor-supresor gena (INK4A/ARF I TP53) može znatno ubrzati.

**Tirozin-kinaza receptor signalni put.** Neadekvatne ekspresije različitih receptora za faktore rasta takođe mogu imati ulogu u nastanka raka pankreasa.<sup>31</sup> Epidermalni faktor rasta (EGF) i članovi EGF porodice, kao na primer TGF-alfa, su prekomerno ekspimirani. EGF receptor, poznat još i kao humani EGF receptor 1 (HER1) prisutan je na površini različitih tipova ćelija i pokazuje ligand-zavisnu, tirozin-kinaza aktivnost. On pokazuje sličnost u sekvencama sa

nekoliko drugih receptora, uključujući tu i HER2, HER3 i HER4. Ovi se receptori sastoje od ekstracelularnog, ligand-vezujućeg domena bogatog u cisteinu, transmembranskog domena i intracelularnog domena koji pokazuje tirozin-kinaza aktivnost. Inicijalni događaj predstavlja vezivanje liganda za ekstracelularni domen što dovodi do homo i/ili heterodimerizacije EGF receptora, a to opet ima za rezultat fosforilaciju tirozinskog ostatka na intracelularnom domenu. Fosforilizovani ostaci sada mogu prihvatiti intracelularne medijatore, pojačavajući na taj način prenos signala rasta. Prekomerna ekspresija EGF receptora, HER2 i HER3 dokazana je kod karcinoma pankreasa. Štaviše, ekspresija HER2 primećena je i kod prekursorskih lezija, pokazujući značaj iste već na nivou ranog stadijuma karcinogeneze. Uloga i značaj receptora sa tirozin-kinaza aktivnošću u karcinogenezi je i nedavno potvrđena u Fazi III studije<sup>32</sup> uznapređovalog pankreasnog karcinoma gde je korišćen erlotinib, reverzibilni inhibitor tirozin-kinaze EGF receptora. Klinička praksa takođe je potvrdila da dodatak erlotiniba gemcitabinu poboljšava preživljavanje kod uznapređovalog karcinoma pankreasa. Prekomerno eksprimirani tirozin-kinaza receptori kod karcinoma pankreasa zapravo su faktori rasta slični insulinu, a njegov tirozin-kinaza receptor je receptor 1 za insulinski faktor rasta. Članovi porodice fibroblastnih faktora rasta koji slično aktiviraju tirozin-kinaza receptore, takođe su prekomerno eksprimirani kod karcinoma pankreasa.

**PI3K/Akt signalni put.** Fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K) i njen supstrat Akt važni su *down*-regulatori tirozin-kinaza receptora. PI3K/Akt signali imaju važnu ulogu u proliferaciji, preživljavanju i rezistenciji na apoptozu, tako što Akt posreduje u inhibiciji pro-apoptičnih proteina kao što su BAD i kaspaza-9. Štaviše, on aktivira nukleusni faktor transkripcije (NF)-kB koji promovira preživljavanje i rezistentnost na hemoterapiju. Rezistencija na apoptozu važan je faktor u biologiji raka pankreasa. mTOR (*mammalian target of rapamycin*) još jedan je važan efektor u PI3K/Akt signalnom putu i ima centralnu ulogu u ćelijskom preživljavanju i proliferaciji tako što vrši modulaciju ćelijskog odgovora na mitotičke stimuluse i različite nutritivne faktore, naročito amino-kiseline. Disregulacija PI3K/Akt puta moguća je na više nivoa. Pokazano je da je Akt2 gen aktiviran ili amplifikiran i u do 60% slučajeva karcinoma pankreasa. Štaviše, mTOR-S6K1 signalni put se čini da je konstitutivno aktiviran i esencijalan u proliferaciji ćelija raka pankreasa *in vitro*. Treba dodati još da je tumor-supresor gen PTEN, čiji proteinski produkti mogu inhibirati m-TOR i antagonista je PI3K signalnog puta, često funkcionalno inaktivan kod karcinoma pankreasa. Tako su zapažane sledeće promene: metilacija PTEN gen promotera, gubitak proteinske ekspresije, redukcija nivoa mRNA ili gubitak heterozigotnosti obeleženih markera. Stanger i sar.<sup>33</sup> su nedavno uspeali da

dobiju miševе kod kojih je PTEN gen specifično neutralizovan u pankreasnim ćelijama. Uočili su, prateći ovu grupu životinja razvoj i pojavu značajnih abnormalnosti pankreasa, što je rezultiralo masovnim oboljevanjem miševa već za 2-3 meseca i čestim letalnim ishodom u 6 mesecu života. Kasnijom analizom, uočene su morfološke promene tkiva pankreasa u smislu zamene gotovo celog egzokrinog tkiva duktalnim strukturama. U 2 od 14 životinja, uočena je maligna transformacija. Tako se može reći da je precizna i skladna regulisanost PI3K puta, važna kako za normalan razvoj pankreasa tako i za prevenciju razvoja karcinoma.

**Tumor-supresorski genski putevi.** Karcinom pankreasa je u visokom procentu povezan sa inaktivacijom 3 tumor-supresorska gena: p16INK4A, TP53 i SMAD4/DPC4. Postojanje jedne funkcionalne kopije u većini je slučajeva dovoljno za održanje funkcije tumor-supresor gena što čini inaktivaciju obe kopije neophodnom za inicijaciju karcinogeneze. Inaktivacija tumor-supresor gena odigrava se najčešće kroz intragensku mutaciju jednog alela udruženu sa gubitkom drugog alela mada se i homozigotne delecije takođe mogu javiti. Inaktivacija se takođe može dogoditi promoter-posredovanim suprimiranjem gena kroz DNA metilaciju.

**P16INK4A/retinoblastoma-protein signalni put.** Ključni regulatori progresije ćelijskog ciklusa uključuju ciklin i ciklin-zavisne kinaze (CDKs). CDKs postaju aktivne (kinaza aktivnost) kroz interakciju sa odgovarajućim ciklinima. U ćelijama kod kojih se indukuje rast, važan rani događaj je interakcija ciklina D sa ciklin-zavisnom kinazom 4 (CDK4/CDK6). Ciklin D-CDK4/CDK6 kompleks zatim vrši fosforilaciju retinoblastoma-proteina (Rb) sprečavajući formiranje E2F-Rb kompleksa. Ovo će rezultirati transkripcijom brojnih E2F-reguliranih gena potrebnih za prelazak iz G1 u S-fazu ćelijskog ciklusa. Produkt INK4A gena interferira sa ovim procesom vezujući se za CDK4/CDK6 i na taj način sprečava formiranje aktivnog ciklin D-CDK/CDK6 kompleksa. Inaktivacija pRb/p16 tumor-supresorskog puta može se dogoditi kroz alteraciju pRb, CDK4, ciklin-a D ili p16INK4A, od čega je često dovoljan samo jedan od događaja za aberaciju ovog puta, mada je kod karcinoma pankreasa funkcionalna inaktivacija INK4A daleko najčešća. Abrogacija p16ink4a funkcije, kroz mutaciju, deleciju ili promoter hipermetilaciju INK4A gena, prisutna je u oko 80-95% sporadičnih karcinoma pankreasa. p16 genski lokus kodira još jedan tumor supresor, p19ARF koji stabilizuje p53, inhibirajući njegovu MDM-2-zavisnu proteolizu. Iako mnogi slučajevi karcinoma pankreasa pokazuju gubitak i INK4A i ARF transkripta, evidentirani su i slučajevi sporadičnih mutacija na p16 gde je ARF pošteđen. Stoga se da zaključiti da je i samo gubitak INK4A dovoljno snažan podsticaj za razvoj karcinoma pankreasa. Dok se K-ras mutacije pojavljuju već u ranim prekursorskim lezijama, gubitak p16INK4A uočen je u umereno



uznapredovalim promenama (PanIN2 i PanIN3). Aguirre i sar. nedavno su opisali efekte kombinovanja pankreas-specifične ekspresije K-Ras, K-RasG12D i neutralizovanja INK4A/ARF alela. Još u toku trajanja eksperimenta, K-RasG12D je sam doveo do nastanka PanIN-ova. Sam INK4A/ARF alelski deficit, nije uspeo da izazove neoplastičke lezije pankreasa. Zajedno pak, ova kombinacija rezultirala je ranim razvojem PanIN lezija i rapidnom progresijom u invazivni a potom i metastatski tumor. Autori su iz ovoga zaključili da K-ras inicira nastanak PanIN lezija a INK4A/ARF tumor-supresori sprečavaju konverziju ovih promena u duktalni karcinom.<sup>34</sup>

**p53.** TP53 je najčešće inaktivirani tumor-supresor gen u tumorima uopšte, pa i kod karcinoma pankreasa, gde više od 50% slučajeva ima mutaciju ovog gena. p53 je zapravo faktor transkripcije koji je aktivan u ćelijskom odgovoru na različite vrste stresa kao što su iradijacija, hipoksija, lekovima uzrokovana genska oštećenja i aktivacija onkogeni. Aktiviran, on modulira transkriptivni odgovor dovodeći do zaustavljanja ćelijskog ciklusa ili apoptoze. Ove mutacije su relativno kasni događaj u karcinogenezi i odigravaju se u uznapredovalim stadijumima PanIN-ova (PanIN2 i PanIN3). Gubitak p53 tako verovatno dovodi do izrazite genske nestabilnosti koja je tipična za karcinom. Ovakav stav podržan je i nedavnim eksperimentima koji su sprovedi Hingorani i sar.<sup>35</sup> u kojima su kombinovali istovremeno ekspresiju mutanta p53 i aktivirani K-rasG12D na miševima. Kao i kod INK4A/ARF alelskog deficit, p53 u kombinaciji sa K-rasG12D doveo je do metastatskog karcinoma pankreasa. Kako primarni, tako i sekundarni tumori kod eksperimentalnih životinja su pokazivali visok stepen genomske nestabilnosti.

**TGF-beta/Smad4 signalni put.** TGF-beta je prototip čitave porodice polipeptidnih faktora rasta koji utiču na niz bioloških procesa kod normalnih i transformisanih ćelija, kao što su ćelijski rast, diferencijacija, angiogeneza i ćelijska invazija. Različite vrste TGF-beta kod sisara (TGF-beta1, TGF-beta2 i TGF-beta3) iniciraju čitav niz intraćelijskih događaja interakcijom sa specifičnim receptorima TGF-beta tip I i tip II. Signali se dalje prenose putem Smad-familije proteina koji formiraju hetero-oligomerne Smad-komplekse transkriptivnih faktora. Sada je jasno da TGF-beta posredovani efekti supresije rasta, čine jednu tumor-supresorsku osovinu koja uključuje ligand, receptore, prenosioce signala i njihove mete. Prekomerna ekspresija sva 3 oblika TGF-beta dokazana je kod karcinoma pankreasa, dok su neke studije prijavile i prekomernu ekspresiju TGF-beta receptora. Čini se da u nekoj instanci ćelije raka gube sposobnost odgovora na supresivne efekte TGF-beta. U prilog tome ide i opažanje da su mutacije Smad4 gena, koji kodira važan medijator u TGF-beta signalnom

putu, takođe česte kod raka pankreasa pa i češće nego kod bilo kog drugog karcinoma. Precizno govoreći, SMAD4/DPC4 lokus na 18. hromozomu koji kodira Smad4, pokazuje gubitak heterozigotnosti u oko 90% karcinoma pankreasa. U više od polovine slučajeva, SMAD4/DPC4 je bialelski inaktiviran kao posledica homozigotne delecije ili mutacije drugog alela. Treba reći da je ćelijski odgovor na TGF-beta delimično, ali ne i u potpunosti zavistan od Smad4. Skorašnja studija je pokazala da neutralizovanje Smad4, čini ćelije raka rezistentnim na, TGF-beta indukovani, arest ćelijskog ciklusa i migraciju ali ne i na TGF-indukovanu epitelno-mezenhimnu transformaciju. To ukazuje da gubitak Smad4 poništava TGF-beta posredovane tumor-supresivne funkcije, dok istovremeno neke TGF-posredovane tumor-promovišuće funkcije ostavlja nepromenjenim. SMAD4/DPC4 inaktivacija se događa u kasnijem stadijumu razvoja karcinoma pankreasa i udružena je sa kraćim preživljavanjem pacijenata.<sup>36,37</sup>

## 1.2 PATOLOGIJA TUMORA PANKREASA

Klasifikacija i nomenklatura korišćena u ovom poglavlju, bazira se na modifikovanoj klasifikaciji predloženoj od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO).<sup>38</sup> Ova podela počiva na premisi da tip ćelija tumora potseća na jedan od 3 glavna tipa epitelnih ćelija pankreasa: ćelije duktusa, ćelije acinusa i endokrine ćelije. Većina egzokrinih tumora pokazuje duktalno-ćelijski fenotip, te su stoga označeni kao duktalni adenokarcinomi. Kada se govori o raku ili karcinomu pankreasa, odnosno adenokarcinomu, zapravo se misli na ovaj tumor i njegove varijante (adenoskvamozni karcinom, nediferentovani karcinom i sl.).<sup>39-44</sup> Duktalni adenokarcinom i njegovi podtipovi su solidni karcinomi koji se najčešće javljaju u glavi pankreasa. Osim njih u solidne tumore spadaju još karcinom acinusnih ćelija, pankreatoblastom i endokrini tumori. Oni su neuporedivo ređi i čine svega oko 4% tumora pankreasa. Nasuprot ovoj velikoj grupi solidnih tumora, postoji grupa cističnih, prognostički značajno povoljnijih neoplazmi pankreasa, i to ne samo za *borderline*, već i za jasno maligne tipove tumora. Nažalost, serozni i mucinozni cistični tumori zajedno sa solidnim pseudopapilarnim i intraduktalnim papilarnim mucinoznim tumorima, čine svega oko 6% epitelnih neoplazmi egzokrinog pankreasa.<sup>45,46</sup> Mucinozni cistični tumori i intraduktalni papilarni mucinozni tumori klasifikovani su prema svom biološkom ponašanju na benigne, *borderline* (neizvestan maligni potencijal) i maligne tumore. Treba još reći da su primarni ne-epitelni (mezenhimni) tumori pankreasa kao sarkomi i maligni limfomi, ekstremno retki.

**Tabela 1.3** Glavne karakteristike različitih tumora pankreasa (adaptirano iz *Hamilton SR et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2000*)

Tip	učestalost	prognoza
<b>Solidni tumori</b>		
Duktalni adenokarcinom i varijante	90 %	nepovoljna
Karcinom acinusih ćelija	1 %	nepovoljna
Pankreatoblastom	< 1 %	nepovoljna
Endokrini tumori	2 %	intermedijarna
Ne-epitelijani tumori	retki	intermedijarna
<b>Cistični tumori</b>		
Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme	2 %	dobra
Mucinozne cistične neoplazme	1 %	dobra
Serozne cistične neoplazme	1 %	dobra
Solidne pseudopapilarne neoplazme	< 1 %	dobra
Drugi cistični tumori	1 %	intermedijarna
Ne-epitelijalne lezije i tumori	retki	intermedijarna

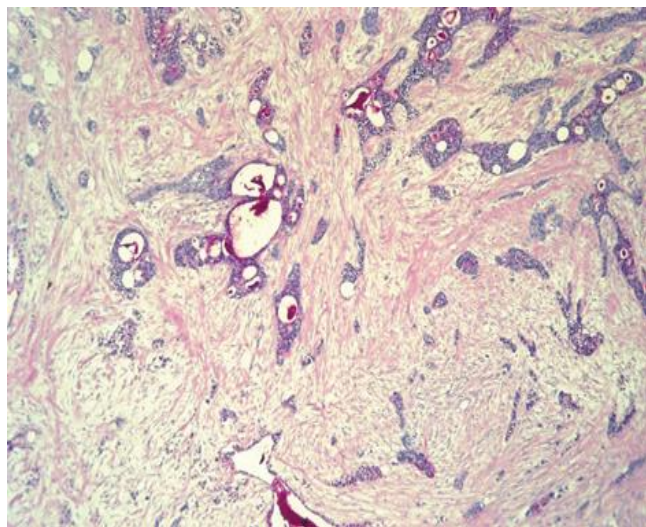
### 1.2.1 Duktalni adenokarcinom

**Pankreasni duktalni adenokarcinom** (PDAC) najčešće je, u preko 60%, lokalizovan u glavi pankreasa. Histopatološki, karakterišu ga infiltrišuće duktusima slične i tubularne strukture, smeštene u stromu izrazite dezmozoplastične reakcije. Uopšteno se može reći da je tačna etiologija ovih tumora u velikoj meri još uvek nepoznata. Među nekoliko dokazanih faktora rizika spadaju pušenje i hronični a naročito hereditarni pankreatitis.<sup>47</sup> Slučajevi familijarnog karcinoma pankreasa (FPC) su retki. Nedavno je dokazano da BRCA2 genske mutacije postoje u oko 20% slučajeva FPC-a. “Novookrivljeni” lokus za autozomno-dominantno

nasledni duktalni karcinom, mapiran je na hromozomu 4q32-34(12).<sup>48</sup> Histopatološke analize pankreasnog tkiva, prvostepenih rođaka, pokazale su preneoplastičke intraduktalne promene.<sup>49</sup> Drugi genetski sindromi udruženi sa povećanim rizikom za razvoj karcinoma pankreasa su FAMMM, ataksija-teleangiektazija i Peutz-Jeghers sindrom. Ovaj tumor gotovo podjednako pogađa oba pola sa pikom incidence u 6. i 7. deceniji a ekstremno je redak pre 40. godine života. U oko 2/3 slučajeva tumor nastaje u glavi pankreasa uzrokujući opstrukciju glavnog žučnog voda a često i pankreasnog kanala. Pacijenti se obično javljaju lekaru zbog žutice i gubitka telesne težine, a neretko i bola uzrokovanog ranom infiltracijom retroperitonealnih nervnih plexusa. Kod nekih se pak može naći nedavno otkriveni dijabet ili akutni pankreatitis. Trećina pacijenata ima tumor tela i/ili repa pankreasa a mali broj uncinantog nastavka. Kod ovih pacijenata najčešći je bol i gubitak telesne težine ili metastaze u jetri iz okultnog primarnog karcinoma, što je posledica nesputanosti njegovog rasta okolnim anatomskim strukturama, a to opet rezultira brzim zahvatanjem ekstrapankreasnih struktura. Okolne, najčešće, zahvaćene strukture su retroperitoneum, peritoneum, želudac, kolon, slezina i leva nadbubrežna žlezda.



**Slika 1.1** PDAC-makroskopski  
(arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju)



**Slika 1.2** PDAC-histološki  
(arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju)

**Patološka anatomija.** PDAC su solidni, nejasno ograničeni tumori, tvrdi, žućkasto-beličasti do sivi i imaju obično u prečniku 2 do 5 cm (Slika 1.1). Krvarenje, nekroza, cistične promene u tumoru ili panpankreasni karcinom nisu uobičajeni. U retkim slučajevima, duktalni adenokarcinom može nastati iz heterotopičnog pankreasnog tkiva. Većina PDAC su dobro do umereno diferentovani karcinomi sastavljeni od tubularnih i duktusima-sličnih struktura

formiranih od mukus-produkujućih cilindričnih ćelija, smeštenih u izrazito dezmodoplastičnu stromu (Slika 1.2). Neoplastičke tubularne strukture ograničene su jednim slojem ćelija koje variraju u svojoj visini i povremeno pokazuju papilarne projekcije. Ponekad tumor pokazuje i druge morfološke oblike kao što su sundjerasto-žlezdani izgled, krupno-duktralni izgled, mikropapilarne strukture ili svetlo-ćelijski fenotip. Neoplastičke glandularne strukture infiltrišu i invadiraju okolno pankreasno tkivo i rast tumora je po pravilu udružen sa izrazitom dezmodoplastičkom reakcijom. Kod umerenih i slabo diferentovanih PDAC, histološki izgled dobija karakteristike iregularnosti sa teško prepoznatljivim glandularnim strukturama i smanjenom produkcijom mukusa. U vreme postavljanja dijagnoze, tumor je veoma retko ograničen na pankreas. Invazija peripankreasnog masnog tkiva i perineuralna invazija je gotovo pravilo. Zbog opstrukcije duktalnog sistema, uzrokovane tumorskim rastom, često se histološki može naći i manje ili više izražen hronični pankreatitis u peritumorskom pankreasnom tkivu ili čak i u celoj preostaloj žlezdi. Duktusi srednje veličine, peritumorskog tkiva pankreasa, često pokazuju mucinoznu hipertrofiju duktalnog epitela i to u kombinaciji sa papilarnom hiperplazijom. Ove promene nisu tumor specifične, ali se češće javljaju udružene sa PDAC nego izolovano.<sup>50-53</sup> Zbog toga se ove promene smatraju prekursorskim lezijama i nazivaju pankreasna intraepitelna neoplazija (PanIN-1-3).<sup>54,55</sup> Druga duktalna lezija koja se ne smatra PanIN-1 jeste skvamozna metaplazija koja je retka, ali se često uočava kod dugotrajnog stentovanja u hroničnih pankreatitisa.

**Biopsija pankreasa.** Danas je zahvaljujući značajnom napretku u razvoju imidžing tehnika, biopsija tankom iglom (*fine needle aspiration*-FNA) pod kontrolom US, CT ili EUS (endoskopski ultrazvuk), postala pouzdani metod u postavljanju dijagnoze PDAC sa visokom senzitivnošću i specifičnošću.<sup>56-58</sup> Komplikacije su retke, naročito kod EUS vođenih biopsija. Nove indikacije za biopsiju u današnje vreme su dokazivanje prisustva određenih markera ili genskih mutacija u cilju određivanja adekvatne terapije. Dijagnostički problemi na koje se nailazi pri analiziranju biopsijskog materijala odnose se pre svega na distinkciju između karcinoma i hroničnog pankreatita kao i na mogućnost razlikovanja različitih tipova tumora pankreasa. Intraoperativna analiza biopsijom dobijenog materijala takođe je fokusirana na razlikovanje PDAC od hroničnog pankreatitisa. Iako takve analize mogu biti u pojedinim slučajevima dosta problematične, procenat tačnosti ovakvih nalaza u nekim studijama iznosio je i do 98%.<sup>59</sup>

**Imunohistologija i genetika.** Najvažniji, iako ne specifični, markeri koji se mogu koristiti za diferencijalnu dijagnozu PDAC su citokeratini 7, 8, 18 i 19 (do izvesne mere i citokeratin 20),

CEA<sup>60,61</sup> i MUC1. S druge strane, tumori obično ne pokazuju pozitivna bojenja na antitela protiv MUC2, pankreasne enzime (tripsin) i neuroendokrine markere. Kao što je već rečeno, kod većine PDAC je prisutna aktivirajuća mutacija K-Ras onkogene i inaktivirajuća mutacija CDKN2S/p16 tumor-supresorskog gena. Približno 50-60% slučajeva ima i inaktivirajuću mutaciju p53 tumor-supresorskog gena i smad4/dpc4. Među brojnim faktorima rasta i njihovim receptorima za koje se zna da su eksprimirani kod PDAC-a su EGF sa svojom mitogenom aktivnošću i HER2/neu (c-erbB2) koji je prenosnik faktorom rasta, iniciranih signala. Oba faktora su često eksprimirana u duktalnih adenokarcinoma. Faktor angiogeneze VEGF (*vascular endothelial growth factor*) je ponekad takođe eksprimiran kod PDAC.

**Patohistološki tipovi duktalnog adenokarcinoma.** Ovde spadaju sledeći podtipovi adenokarcinoma pankreasa: adenoskvamozni karcinom, takozvani nediferentovani karcinom (uključujući i tumor džinovskih ćelija tipa osteoklasta) i mešoviti duktalno/endokrini karcinom. Mucinozni ne-cistični (koloidni) karcinom koji je ranije smatran takođe vrstom PDAC, sada je izdvojen kao zaseban tip i smatra se varijantom intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN).

**Adenoskvamozni karcinom** posmatrano u odnosu na distribuciju po polu, učestalost javljanja u pojedinim delovima pankreasa i makroskopski izgled, podseća umnogome na PDAC.<sup>62</sup> Tumor karakteriše mešavina neoplastičkih tubulo-glandularnih i skvamoznih elemenata u različitom odnosu. Skvamozna komponenta može dominirati i gotovo u potpunosti zbrisati žlezdane strukture što može dovesti do postavljanja dijagnoze skvamoznog karcinoma. Ipak, opsežnije uzorkovanje tkiva obično otkriva pravu prirodu lezije. Ovi tumori mogu sadržati i plaže anaplastičnih i vretenastih ćelija. Treba reći da u metastatskim promenama, patohistološki, dominira adeno-komponenta tumora a često je ona i jedino prisutna.

**Nediferentovani karcinomi pankreasa** (sinonimi: anaplastični, pleomorfni krupno-ćelijski, pleomorfni džinovsko-ćelijski i sarkomatoidni karcinom) čine oko 2-5% karcinoma egzokrinog pankreasa.<sup>63</sup> Polna i starosna distribucija slična je onoj kod PDAC ali ove lezije ispoljavaju još agresivnije ponašanje. Makroskopski, ovi tumori su obično veliki i meki sa zonama hemoragije, nekroze i cističnih promena. Histološki, pokazuju sarkomatoidni izgled jer su obično sastavljeni od mononuklearnih, pleomorfnih ćelija utopljenih u stromu, koje pokazuju način rasta i aranžman sličan sarkomu. Povremeno se mogu uočiti bizarne, multijedarne džinovske ili vretenaste ćelije sa skvamoznom komponentom. Štaviše, često su

prisutne i plaže duktalnih adeno-struktura uz česte mitoze. Epitelijalna priroda pleomorfnih i vretenastih ćelija može se potvrditi pozitivnim imuno-bojenjem na citokeratin a ponekad i na vimentin.<sup>64</sup> **Tumor džinovskih ćelija tipa osteoklasta** (*osteoclast-like giant-cell tumor*) se sastoji od multijedarnih, osteoklastima sličnih, džinovskih ćelija u kombinaciji sa monojedarnim pleomorfnim vretenastim i poligonalnim ćelijama. Pleomorfna ćelijska komponenta slična je onoj u nediferentovanih karcinoma sa izrazitom mitotskom aktivnošću. Osteoklastima slične ćelije podsećaju izgledom na normalne osteoklaste, ne pokazuju mitotsku aktivnost, imaju osobine histiocita te se stoga može reći da ove ćelije predstavljaju jednu, začuđujuće, ne-neoplastičku komponentu tumora. Krvarenja u tumoru su česta. Povremeno se mogu sresti i glandularne i solidne strukture. Pozitivno imuno-bojenje, mononuklearnih pleomorfnih ćelija, na citokeratin, dokazuje epitelijalno poreklo. Osteoklastima slične ćelije boje se na vimentin, leukocitni obični antigen (CD45) i histiocitni marker CD68. Ranije se smatralo da ovi tumori imaju bolju prognozu u odnosu na PDAC ali je ovaj stav osporen skorašnjim izveštajima koji su potvrdili da većina pacijenata sa ovim tipom tumora, umire unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze.<sup>65</sup>

**Mešoviti duktalni/endokrini karcinom.** Karakteriše se tubulo-glandularnim strukturama u kombinaciji sa endokrinim ćelijama koje čine najmanje 30% celokupne tumorske ćelijske populacije. Treba naglasiti da povremeno prisustvo ne-neoplastičnih endokrinih ćelija u dobro diferentovanih PDAC nije retkost te da se ovakva histološka slika ne sme pogrešno tumačiti kao mešoviti duktalni/endokrini karcinom.

**Karcinom ćelija tipa “prstena pečatnjaka”** (*signet-ring cell carcinoma*). Ovi tumori sastoje se gotovo u celosti (najmanje 50%) od pojedinačno raspoređenih *signet-ring* ćelija sa brojnim intracitoplazmatskim mucinoznim vakuolama. U diferencijalnoj dijagnozi dolazi u obzir metastaza difuznog tipa želudačnog karcinoma ili lobularnog karcinoma dojke. Prognoza je u najmanju ruku loša kao i kod tipičnog PDAC.

### **1.2.2 Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN)**

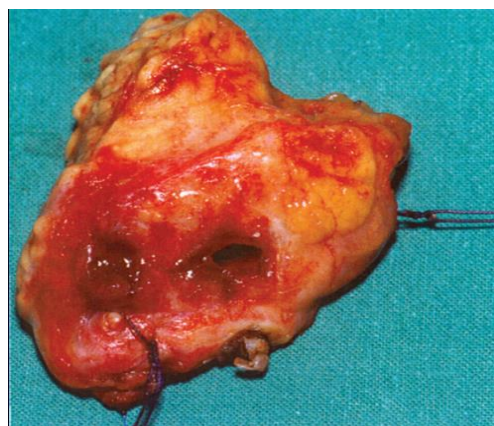
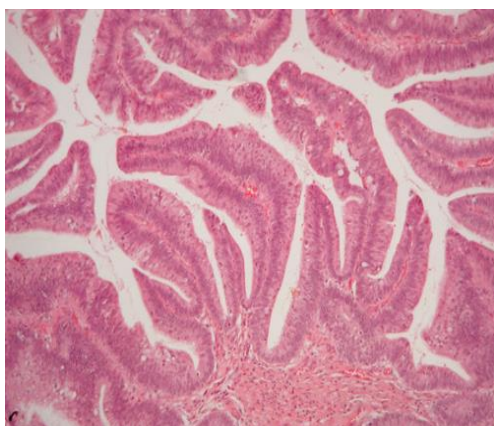
Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme su makroskopski vidljivi mucin-produkujući epitelni tumori koji rastu obično unutar glavnog dukutusa u glavi pankreasa, papilarne građe i cističnog izgleda. Mnogi od njih sekretuju mucin u takvoj količini da uzrokuju enormnu dilataciju glavnog pankreasnog voda što ima za posledicu njihov cističan radiografski prikaz i makroskopsku vidljivost a u nekim slučajevima, mucin se čak cedi kroz otvor Vater-ove papile. Ovi tumori javljaju se uglavnom kod muškaraca i to najčešće u 6. deceniji života,

često se klinički prezentujući kao pankreatitis. Ove neoplazme čine svega 3-5% neoplazmi egzokrinog pankreasa, mada je ovaj procenat poslednjih godina u porastu kao rezultat uspešnijeg otkrivanja malih IPMN novijim radiološkim imidžing metodama. S druge strane, od svih cističnih tumora pankreasa, IPMN čine 24% i oni su sada najčešći tip cističnih neoplazmi pankreasa.<sup>56</sup>

**Terminologija i klasifikacija.** U prošlosti su se koristili različiti nazivi da označe ovu grupu neoplazmi pankreasa uglavnom u zavisnosti od toga da li su u tumoru dominantne papilarne proliferacije ili obilna sekrecija mucina. Korišćeni su nazivi kao intraduktalni papilom, vilozni adenom, intraduktalni papilarni adenokarcinom, mucin-produkujući tumor, dukt-ektatična mucinozna cistična neoplazma, mucinozna dukt-ektazija i intraduktalna mucin-hipersekretna neoplazma. Ove nazive više ne treba upotrebljavati u kliničkoj praksi. IPMN mogu pokazivati čitav spektar citostrukturnih atipija čak i unutar istog tumora. Oni se gradiraju u odnosu na mesto sa najizrazitijom atipijom u tumoru kao displazija slabog stepena (intraduktalni papilarni mucinozni adenom), IPMN sa umerenom displazijom (intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma-*borderline*) i IPMN sa teškim stepenom displazije (intraduktalni papilarni mucinozni karcinom *in situ*). U oko 35% slučajeva IPMN, prisutna je invazivna, karcinomska komponenta čiji se tip i veličina moraju zasebno posmatrati. Možemo stoga reći da su IPMN pravi *in vivo* model neoplastičke progresije od benignih intraduktalnih neoplazmi preko različitih stepena displazije do invazivnog karcinoma.<sup>66-69</sup>

**Patološka anatomija.** Makroskopski IPMN se mogu podeliti na glavno-duktalni (*main-duct*) i bočno-duktalni (*branch-duct*) tip u zavisnosti od toga da li dominantno zahvataju glavne ili periferne, sekundarne pankreasne vodove. Može biti istovremeno zahvaćen i ceo duktalni sistem pankreasa sa Vaterovom ampulom. Glavno-duktalni tip je lokalizovan najčešće u glavi pankreasa i često sadrži gust mucin (Slika 1.4). Bočno-duktalni IPMN su manji, ređe sadrže invazivnu karcinomsku komponentu i češće su ograničeni na određeni deo pankreasa.<sup>70</sup>





**Slika 1.3** IPMN-histološki (*arhiva Prve hirurske*) **Slika 1.4** IPMN-makroskopski

Histološki, IPMN pokazuju papilarne proliferacije obložene stubičastim mukus-sekretujućim epitelom koji zamenjuje normalni epitel duktusa (Slika 1.3). Oni sa displazijom blagog stepena, pokazuju proste, relativno uniformne papile ili delove sa zaravnjenim epitelom, dok su jedra uniformna, bazalno postavljena, bez pleomorfizma ili mitotske aktivnosti. IPMN sa umerenim stepenom displazije imaju papile složenijeg izgleda obložene ćelijama sa pseudostratifikovanim jedrima koja znatno variraju u veličini i obliku. IPMN sa teškom displazijom pokazuju izrazito kompleksne papile i mikropapile, a sastoje se od ćelija sa potpunim gubitkom polariteta, naglašenom iregularnošću jedara i lako uočljivim mitozama.

**Tipovi IPMN.** Mogu se izdvojiti 4 različita histopatološka tipa IPMN-a: intestinalni, pankreatobilijarni, onkocitni (intraduktalna onkocitna papilarna neoplazma) i gastrički tip.<sup>71,72</sup> Najčešći su intestinalni i gastrički tip.

1) **Intestinalni tip** ima vilozni tip rasta sličan onom kod intestinalnih viloznih adenoma, produkuje MUC2 i CDX2 ali ne i MUC1 i obično nastaje u glavnom duktusu u glavi pankreasa. Ukoliko je prisutna invazivna komponenta, koloidnog je tipa (mucinozni necistični), sastavljen od jezeraca ekstracelularnog mukusa sa grupicama i trakasto upletenim formacijama neoplastičkog glandularnog epitela ili čak i malom *signet-ring* ćelijskom komponentom.

2) **Pankreatobilijarni tip** pokazuje složene arborizirane papile i nedostatak MUC2 i CDX2 ekspresije ali se boji na MUC1. Njegova invazivna komponenta zapravo je klasični PDAC. Takođe je češći u glavi pankreasa.

3) **Onkocitni tip** sadrži kompleksne papile obložene krupnim ćelijama granulirane eozinofilne citoplazme i pokazuje inkonzistentnost u ekspresiji MUC1 i MUC2.

4) **Gastrični tip** ima papilarne projekcije ograničene mukusnim ćelijama koje podsećaju na foveolarne ćelije gastričkog epitela i može koegzistirati sa drugim tipovima IPMN. Ćelije se boje na MUC5 dok MUC1, MUC2 i CDX2 ekspresija nedostaju ili se mogu dokazati samo fokalno. Ovaj tip je najčešći na obodu glave pankreasa, naročito na uncinatnom procesusu i odgovara u velikoj meri bočno-duktralnom tipu IPMN.

**Putevi širenja i prognoza.** Svi tipovi IPMN mogu se širiti u manje duktuse što ih može činiti teškim za razlikovanje od invazivnog karcinoma. Kod intestinalnog tipa prisutno je često izlivanje mukusa iz duktusa sa stvaranjem acelularnih stromalnih “jezeraca” koja mogu oponašati sliku koloidnog karcinoma. Invazivni karcinomi su udruženi najčešće sa pankreatobilijarnim tipom IPMN a potom sa intestinalnim. Sasvim retko je invazivna komponenta prisutna i kod gastričkog tipa IPMN. Prognoza IPMN zavisi u velikoj meri od prisustva, raširenosti i histološkog tipa invazivne karcinomske komponente. Potpuno uklonjeni IPMN, čak i oni sa teškom displazijom, obično znače i izlečenje, mada su lokalni recidivi unutar duktusa zabeleženi. Ako invazivnu komponentu predstavlja klasični PDAC sa značajnom ekstenzijom prognoza je loša približavajući se onoj kod drugih PDAC. Ako pak invazivnu komponentu čini koloidni karcinom, prognoza je povoljnija sa 5-godišnjim preživljavanjem od 55% nakon resekcije.<sup>73</sup> Intraduktalne tubularne neoplazme pankreasa mogu sadržati intraduktalni tubularni adenom piloričkog tipa ili neke druge, ne tako dobro opisane neoplazme. I dok intraduktalni tubularni adenom piloričkog tipa pokazuje benigni tok, intraduktalne tubularne neoplazme se ponašaju kao karcinomi.<sup>74</sup>

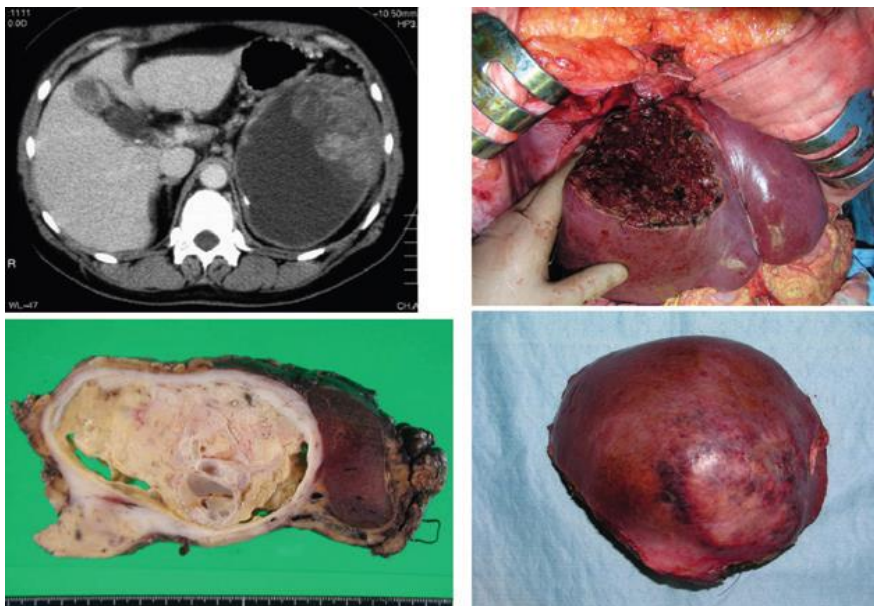
### 1.2.3 Mucinozne cistične neoplazme (MCN)

Mucinozne cistične neoplazme su treće po učestalosti među cističnim tumorima pankreasa.<sup>56</sup> Javljaju se gotovo isključivo kod žena srednje životne dobi i to najčešće u repu i telu pankreasa, a klinički se prezentuju kao spororastuće abdominalne mase. Zabeleženi su i slučajevi u kojima je MCN bila udružena sa gastrinskom hipersekrecijom i Zollinger-Ellison-ovim sindromom, najverovatnije zbog velikog broja gastrin-sekretujućih endokrinih ćelija.

**Terminologija i klasifikacija.** MCN su kao i IPMN klasifikovane na osnovu stepena displazije kao MCN sa displazijom niskog stepena (mucinozni cistadenom), MCN sa

umerenim stepenom displazije (*borderline* mucinozna cistična neoplazma) i MCN sa visokim stepenom displazije (mucinozni cistadenokarcinom *in situ*).<sup>75</sup>

**Patološka anatomija.** Makroskopski, MCN su dobro ograničeni, inkapsulirani, uni- ili češće multilokularni, cistični i veličine od 2 cm do 30 cm. Unutrašnji zidovi su glatki ili pokazuju papilarne projekcije i/ili muralne nodule naročito kod onih sa visokim stepenom displazije ili invazivnim karcinomom. Sadržaj je mucinozan, ponekad sa hemoragijama. Ciste ne komuniciraju sa duktalnim sistemom (Slika 1.5).



**Slika 1.5** Tipičan CT i makroskopski izgled MCN. Cistična lezija okružena veoma debelom kapsulom daje tumoru izgled pomorandže (preuzeto iz *Bogomoletz WV. Cystic tumours of the exocrine pancreas. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991:141*)

Histopatološki, ciste su obložene, mukus-produkujućim, stubičastim epitelom, ponekad sa nešto endokrinih, Paneth-ovih ili peharastih ćelija. MCN sa niskim stepenom displazije (mucinozni cistadenomi) imaju jednostavnu citološku strukturu i nemaju izvrate epitela. Umereni stepen displazije (*borderline* mucinozne cistične neoplazme) karakterišu papilarni izvratni epitela, ćelijska pseudostratifikacija i nepravilnost jedara. MCN sa teškim stepenom displazije pokazuju tešku atipiju epitelnih ćelija (mucinozni cistadenokarcinom *in situ*). Treba reći da unutar istog tumora mogu postojati oblasti sa različitim stepenom displazije. Ispod epitelnog sloja, leži gusto-celularna, *ovarian-like* stroma, slična onoj kod mucinoznih cističnih tumora jajnika ili bilijarnog stabla. Ove stromalne ćelije pokazuju prisustvo estrogenskih i progesteronskih receptora kao i CD10, inhibina i A103. Oblasti bez epitela su česte u MCN a konkomitantne hemoragije i inflamacija mogu simulirati pseudocistu. Kada je

invazivna komponenta prisutna, histološka slika podseća na PDAC ili neku od njegovih varijanti. Retko zid ciste može sadržati i pseudosarkomatoznu ili pravu sarkomatoznu komponentu što govori u prilog sarkomatoidnog nediferentovanog karcinoma koji je izgubio sposobnost epitelne diferencijacije.

**Imunohistologija.** MCN su pozitivni na citokeratine 7, 8, 18 i 19 i CEA. Neki su fokalno imunohistohemijski pozitivni na endokrine markere. Oni se boje na MUC5 i CEA, a često fokalno i na MUC1 i MUC2. U slučaju invazivnog rasta, invazivna komponenta se boji na MUC1. Kada su prisutna pseudosarkomatozna i sarkomatozna komponenta, tumori pokazuju varijabilnu imunoreaktivnost na mezenhimne markere poput vimentina ili aktina glatkih mišića.

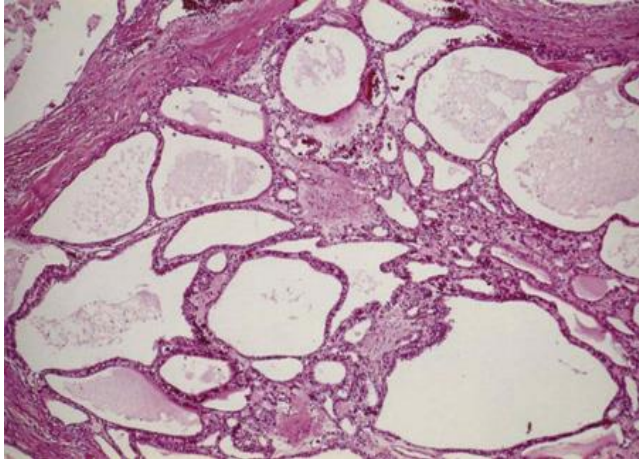
**Prognoza.** Kako se pacijenti sa neinvazivnim MCN u kojih je radikalnim hirurškim zahvatom postignuta kompletna ekscizija tumora mogu smatrati izlečenim, jasno je da je prognoza u najvećoj meri određena prisustvom i ekstenzivnošću invazivne komponente tumora. U slučajevima gde se karcinom prostire izvan granica zida ciste, prognoza je loša.<sup>75,76</sup> Zanimljivo je da benigni MCN (mucinozni cistadenom), tretirani drenažnom hirurškom procedurom, pokazuju tendenciju ka recidivu koji se može ponašati maligno. Upravo zbog malignog potencijala koje u sebi nose i benigne varijante MCN, mora se staviti akcenat na neophodnost kompletne hirurške ekscizije.

#### 1.2.4 Serozne cistične neoplazme (SCN)

Ovo su obično benigni tumori.<sup>77</sup> Klinički se često prezentuju simptomima i znacima rastuće, palpabilne abdominalne mase. Ikterus je retka pojava u ovih tumora. Dijagnoza asimptomatskih slučajeva često se postavlja akcidentalno pri laparotomiji ili na imidžing dijagnostičkim metodama.

**Terminologija i klasifikacija.** U serozne cistične neoplazme spadaju serozni mikrocistični adenom (SMA), serozni oligocistični i *ill-demarcated* adenom (SOIA), cistična neoplazma udružena sa von Hippel-Lindau (VHL-CN), solidna varijanta seroznog cističnog adenoma i serozni cistadenokarcinom. Svi tipovi su sastavljeni od istih ćelija, zaravljenih ili kockastih sa okruglim i pravilnim jedrima i vakuoliziranim citoplazmom zbog prisustva PAS (+) glikogena i dukalnog imunoprofila. Mogu biti prisutni i mikropapilarni izraštaji prekriveni citološki jednostavnim epitelom. Uprkos ovim sličnostima u histopatološkoj građi, serozne cistične neoplazme se razlikuju po svojoj lokalizaciji unutar pankreasa, makroskopskom

izgledu, polnoj distribuciji i genetskim alteracijama, što sugerirše da se zaista radi o posebnim entitetima. Solidna varijanta seroznog cističnog adenoma i serozni cistadenokarcinom još nisu u potpunosti našli svoje mesto u klasifikaciji ovih tumora, najvećim delom zbog malog broja do sada objavljenih slučajeva.



**Slika 1.6** Serozna cistična neoplazma-histološki (preuzeto iz *Bogomoletz WV. Cystic tumours of the exocrine pancreas. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991:143*)

**Tipovi i patološka anatomija.** SMA su najčešći i čine oko 60% svih seroznih cističnih neoplazmi. Oko 2/3 ovih tumora nastaju u telu i repu pankreasa i javljaju se najčešće kod žena srednje starosti oko 65 godina. Ovo su solitarni, dobro ograničeni tumori, prečnika od 2,5 cm do 16 cm. Na preseku se mogu uočiti brojne male ciste, saćastog izgleda od nekoliko milimetara u promeru, raspoređene oko centralnog zvezdastog i ponekad kalcifikovanog ožiljka iz kojeg se ka periferiji radijalno pružaju nežna fibrozna, hijalinizirana septa (Slika 1.6). SOIA čine oko 30% seroznih cističnih neoplazmi. Ne pokazuju predilekciju za određeni pol i nastaju uglavnom u glavi pankreasa, te stoga mogu biti uzrok opstruktivnom ikterusu.<sup>78</sup> Nemaju fibrozni centar (*stellate scar*) i kružni oblik poput SMA a sastavljeni su od relativno krupnih cista zbog čega ih neki nazivaju makrocistični serozni adenomi. VHL-CN su često multipli i u uznapredovalom stadijumu bolesti mogu zahvatati i ceo pankreas. Zbog toga se makroskopski znatno razlikuju od SMA i SOIA. Ni oni, kao ni SOIA, ne pokazuju predilekciju za određeni pol što ukazuje na drugačiju patogenezu kod SMA a to je potkrepljeno i skorašnjim molekularnim studijama. Iako je nađeno da VHL-CN imaju i gubitak heterozigotnosti na hromozomu 3p (koji sadrži VHL gen) i VHL gensku mutaciju, samo oko 40% SMA ima gubitak heterozigotnosti na hromozomu 3p a među njima samo dva (22%) pokazuju somatsku VHL gensku mutaciju.<sup>106</sup>

**Solidni serozni adenom** pankreasa je ne-cistična varijanta seroznih cističnih neoplazmi. Ovu leziju čine tubuli sastavljeni od svetlih ćelija koje se histološki ne mogu razlikovati od onih kod seroznih cističnih neoplazmi.

**Serozni cistadenokarcinom** je ekstremno redak maligni tumor. Makroskopski i histološki ovaj tumor liči na serozni cistadenom ali pokazuje invazivni i metastatski rast.<sup>79</sup>

**Imunohistologija.** Imunohistološki, CEA je negativan kod seroznih cističnih neoplazmi za razliku od MCN, dok kod seroznih cističnih neoplazmi postoji ekspresija inhibina ali ne i kod MCN. MUC1 i MUC2 se ne nalaze u ovih tumoru.

**Karcinom acinusnih ćelija** (*acinar-cell carcinoma-ACC*). Ovo su neoplazme porekla enzim-produkujućih ćelija pankreasa. Karcinomi acinusnih ćelija su retki tumori (1-2% svih tumora egzokrinog pankreasa) i vezani su pretežno za odraslu populaciju i to muškarce, iako su opisani slučajevi i kod dece i adolescenata. Opisani su slučajevi udruženi sa multifokalnom nekrozom masnog tkiva (potkoža, kostna srž i abdomen), poliartralgijom, kao i sa ne-bakterijskim trombotičkim endokarditom. Ovi tumori mogu nastati u bilo kom delu pankreasa i to najčešće kao velike (2-15 cm u prečniku), dobro ograničene, meke, lobulirane mase, mesnate do žute boje. Nekroze, krvarenja i cistična degeneracija mogu biti prisutne u tumoru. Invazija okolnih struktura (duodenum, želudac ili slezina) je čest intraoperativni nalaz. Mikroskopski, iako tumor izgleda dobro ograničen, on pokazuje infiltraciju, fokalno ili šire, okolnog pankreasnog tkiva. Tip rasta može biti različit i to u vidu acinusnih (mikroglandularnih), solidnih ili mešovitih i ređe trabekularnih formacija. Stroma je minimalna i čine je hijalinizirana fibrozna septa koja se pružaju između krupnih reznjeva tumora. Ćelije su monomorfne i sa jedrima unimorfnog izgleda. Citoplazma je relativno gusta i može sadržati fine PAS-pozitivne, dijastaza-rezistentne zimogene granule. Mitoze su česte. Karcinomi acinusnih ćelija u kojima endokrini ćelijski komponenta čini više od 25% označeni su kao mešoviti acinusno-endokrini karcinomi, dok se tumori sa mešovitim acinusnom i duktalnom komponentom nazivaju mešoviti acinusno-duktralni karcinomi.<sup>80,81</sup> Veoma retko opisuju se i mešoviti acinusno-endokrino-duktralni karcinomi sa prisustvom sve tri ćelijske linije. U većini slučajeva, ovi mešoviti karcinomi sastavljeni su uglavnom od acinusne komponente i dosadašnja klinička iskustva pokazala su da se ponašaju veoma slično „čistim“ acinusnim karcinomima. Acinusni cistadenokarcinom retka je cistična varijanta karcinoma acinusnih ćelija. Iako pojedinačne ciste mogu biti obložene dobro diferentovanim acinusnim epitelom, u tumoru mogu biti prisutne i solidne zone koje pokazuju invaziju

peripankreasnih tkiva. Ovi tumori su agresivni koliko i solidni karcinomi acinusnih ćelija. ACC pokazuju pozitivno imunohistohemijsko bojenje na lipaze, tripsin i himotripsin. Bojenja na hromogranin i sinaptofizin su obično negativna, ali 30-40% slučajeva imaju rasute pojedinačne endokrine ćelije što se može imunohistohemijski pokazati. Molekularno-genetska ispitivanja pokazala su povremeno prisustvo abnormalnosti APC/beta-katenin signalnog puta, ali nisu detektovane abnormalnosti na genima povezanim sa etiologijom PDAC (p53, p16, K-ras ili smad4/dpc4). U odraslih ACC se ponašaju kao i PDAC sa ekstenzivnim širenjem u regionalne LN, jetru i pluća. Ipak, klinički tok nije tako brz i fatalan sa srednjim preživljavanjem od oko 18 meseci. Na kraju, ACC za razliku od PDAC reaguju dobro na hemoterapiju. Ovi tumori imaju bolju prognozu kada se jave u dečjem uzrastu.

**Pankreatoblastom.** Pankreatoblastomi su retki maligni tumori koji se javljaju gotovo isključivo kod dece u prvoj deceniji života.<sup>82</sup> Češći su u dečaka nego kod devojčica. Nastaju najčešće u glavi i telu pankreasa i to kao velike, meke, ograničene promene od 5-20 cm u dijametru. Na preseku su reznjevite strukture sa zonama hemoragija i nekroze. Mikroskopski, sastoje se od epitelijalnih monomorfni ćelija sa katkad pristunom mezenhimalnom komponentom. Skvamoidne plaže i korpuskuli su visoko karakteristični ako ne i patognomonični za ove tumore. Ove neoplazme se imunohistohemijski pozitivno boje na lipazu, tripsin i himotripsin pa se tako endokrine i alfa-fetoprotein pozitivne ćelije mogu identifikovati. Ako je tumor lokalizovan, kompletna hirurška ekscizija sa hemoterapijom obično daje dobru prognozu bar kod dece. Kod odraslih bolest ima maligniji tok sa čestim prisustvom metastaza.<sup>82</sup>

### 1.2.5 Solidne pseudopapilarne neoplazme

Solidne papilarne neoplazme (sinonimi: solidni cistični ili papilarni cistični tumori, solidne i papilarne epitelne neoplazme, Frantz-ov tumor) su retki tumori koji se često ubrajaju u grupu „cističnih“ tumora egzokrinog pankreasa. Najčešće se javljaju kod devojaka u adolescenciji i mladih žena srednje starosti oko 26 godina. Oko 10% slučajeva su muškarci.<sup>83</sup> Pacijenti se obično javljaju sa velikom, bolnom abdominalnom masom koja se može otkriti i akcidentalno pri laparotomiji i imidžing pregledima. Nekada se kao posledica traume može javiti krvarenje u tumor ili trbušnu duplju.

**Patologija.** Mogu nastati u bilo kom delu pankreasa i makroskopski se prezentuju kao loptaste, dobro ograničene lezije od 2-17cm u prečniku (8 cm u proseku). Na preseku to su solidne mase sa cističnim poljima. Krvarenja su česta u tumoru. Mikroskopski, solidne zone

se sastoje od plaža, traka i trabekula uniformnih, najčešće malih i kružnih ćelija. Citoplazma je eozinofilna ili vakuolizirana, sa PAS-pozitivnim hijalnim telašcima grupisanim u grozdove. Jedra su okrugla sa fino dispergovanim hromatinom i slabo naglašenim jedarcima sa retkim mitozama. Solidne zone takođe sadrže bogatu vaskularnu mrežu. Ćelije oko krvnih sudova se grupišu u pseudorozete ili pseudopapilarne formacije dok one najdalje od istih podležu degeneraciji. Cistične zone nastaju kao posledica ekstenzivne degeneracije i u njima se mogu zapaziti mesta krvarenja sa holesterinskim granulomima i grupicama „penušavih“ ćelija, nastalih fagocitozom masti od strane makrofaga. Invazivni rast je neočekivano čest i ekstenzija u okolno pankreasno, peripankreasno tkivo pa i krvne sudove nisu neuobičajeni. Ipak, ove karakteristike nemaju kod ovih tumora prognostički značaj.

**Imunohistologija i genetika.** Ovi tumori pokazuju pozitivno imunohistohemijsko bojenje na alfa1-antitripsin, NSE, CD56, CD10, progesteron nukleusni receptor i vimentin, a neki i na sinaptofizin. Bojenja na hromogranin ili pankreasne enzime su negativna. Ova nelogičnost ukazuje na još uvek nedovoljno jasnu histogenezu ovih tumora. Konstantne abnormalnosti se nalaze na beta-katenin genu.<sup>84,85</sup>

**Prognoza.** Solidne pseudopapilarne neoplazme se smatraju malignim tumorima veoma niskog stepena maligniteta i biološke agresivnosti, te su mnogi pacijenti bez znakova bolesti dugo godina nakon hirurškog zahvata. Mali procenat pacijenata (5-10%) imaju metastaze u jetri i po peritoneumu koje su obično prisutne u vreme postavljanja dijagnoze. Višegodišnje preživljavanje zapaženo je čak i kod ovakvih slučajeva. U retkim slučajevima ovi tumori mogu imati i *high-grade* invazivnu komponentu koja se sastoji od difuznih aranžmana ćelija sa visokim nukleo/citoplazmatskim odnosom, nekrozama i naglašenom mitotskom aktivnošću što sve ukazuje na nastanak jednog loše diferentovanog karcinoma. Imaju rapidno-progresivni i klinički fatalni tok.

### 1.2.6 Ne-epitelni i sekundarni tumori

Ne-epitelni tumori pankreasa su veoma retki.<sup>86</sup> Među njima najčešće se javljaju lejomiosarkom i maligni švanom, zatim liposarkom i maligni fibrozni histiocitom. Nedavno su opisani i drugi tumori, kao svetlo-ćelijski *sugar* tumor, dezoplastični sitno-ćelijski tumor, PNET (periferni neuroektodermalni tumor), solitarni fibrozni tumor, gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) i solidno-cistični i celularni hamartomi.<sup>87</sup> Uprkos brojnim izveštajima o inflamatornim miofibroblastičkim tumorima pankreasa, čini se da su ovi tumori u većini slučajeva ipak pseudotumorska manifestacija autoimunog pankreatitisa. Limfomske i



leukemijske infiltracije pankreasa su opisane dok velika većina primarnih limfoma pankreasa otpada na B-ćelijske limfome. Metastatski tumori pankreasa su retki a odnose se na karcinom bubrega, dojke, pluća i melanom.<sup>88,89</sup>

### 1.2.7 Tumoru-slične lezije

Ove lezije mogu oponašati solidne i cistične tumore egzokrinog pankreasa. U solidne spadaju inflamatorni pseudotumori i hamartomi, a u cistične pseudociste, limfoepitelijalne ciste i kongenitalne, retencione te parazitarne ciste.

**Inflamatorni pseudotumori** koji klinički i makroskopski oponašaju pankreasni karcinom tipično nastaju kao posledica 2 vrste hroničnog pankreatitisa. Prvi je autoimuni pankreatitis (sininomi: limfoplazmacitični sklerozantni pankreatitis i duktalno-destruktivni hronični pankreatitis), a drugi paraduodenalni zidni (*wall*) pankreatitis (sinonimi: cistična distrofija duodenalnog zida, paraampularna cista zida duodenuma i *groove* pankreatitis).<sup>90</sup> Autoimuni pankreatitis je hronično inflamatorno oboljenje nepoznate etiologije i patogeneze. Zahvata uglavnom glavu pankreasa i distalni holedoh, formirajući u toj regiji inflamatornu masu koja uzrokuje žuticu. Mikroskopski se karakteriše limfoplazmacelularnim infiltratom. Može biti prisutna i intenzivna fibroza koja može zbrisati gotovo u potpunosti plemenito tkivo sa brojnim miofibroblastima. Ako ova komponenta dominira, autoimuni pankreatitis podseća na inflamatorni miofibroblastni tumor (ranije poznat kao „inflamatorni pseudotumor“). Drugi oblik hroničnog pankreatita koji se često zamenjuje za PDAC je paraduodenalni zidni (*wall*) pancreatitis. Ovde se hronični pankreatitis razvija u heterotopnom pankreasnom tkivu lokalizovanom u submukozi duodenuma u regiji male papile. Tipično, prisutne su cistične i/ili pseudocistične promene u kombinaciji sa celularnim fibroznim tkivom koje se proteže kroz zid duodenuma u okolno pankreasno tkivo oko holedoha. Ovo može dovesti do stenozе duodenuma i/ili holedohusa. Najčešće su pogođeni muškarci od 40-60 godina starosti i to etiličari. **Hamartomi** mogu biti uzrok solidnih ili cističnih tumoru-sličnih promena pankreasa. Čine ih nepravilno raspoređene zrele duktalne, acinusne i endokrine ćelije uronjene u fibrozno tkivo. Dobro su ograničeni od okolnog normalnog parenhima pankreasa. Ponekad se ove lezije teško mogu razlikovati od GIST jer eksprimiraju i CD117. Fokalna limfoidna hiperplazija pankreasa (sinonim: pseudolimfoma) karakteriše se prisusutvom hiperplastičnih limfoidnih folikula sa germinativnim centrima i ne treba je mešati sa malignim limfomom. Najčešće tumoru-slične cistične lezije su svakako **pseudociste**. Naravno, njihov nastanak uvek je vezan za pankreatitis i to najčešće alkoholnog porekla, ređe

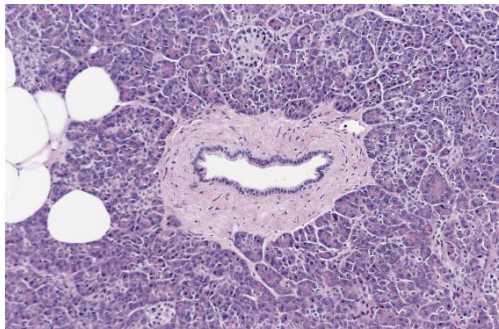
hereditarni. **Benigne limfoepitelijalne ciste** pankreasa prezentuju se kao unilokularna cista obložena zrelim skvamoznim epitelom. Ovde još spadaju **mucinozne ne-neoplastične ciste**, neke retke **kongenitalne ciste** te konačno **retencione i parazitarne ciste**.<sup>91</sup>

### 1.2.8 Prekancerozne lezije

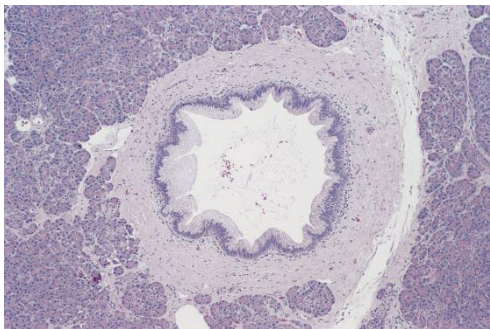
S obzirom na brzu progresiju i fatalni ishod ove teške bolesti, jasno je da se loša prognoza PDAC može popraviti jedino ranom detekcijom prekursorskih lezija ili vrlo malih tumora. Današnje poznavanje molekularnih mehanizama u nastanku pankreasnog karcinoma je znatno veće zahvaljujući definisanju strukturnih i epigenetskih alteracija.<sup>92</sup> Ove promene zapažene su i u prekanceroznih lezija. Tri najčešće neinvazivne prekursorske lezije su: pankreasna intraepitelna neoplazija (PanIN), mucinozna cistična neoplazma i intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN). Najčešća i najbolje opisana preinvazivna neoplazma epitela pankreasnih duktusa je mikroskopska PanIN. S druge strane, makroskopske cistične neoplazme, MCN i IPMN, najčešće se razvijaju u koloidne karcinome, a ređe u tubularne (duktalne) adenokarcinome.<sup>93</sup>

**1) Mikroskopske preinvazivne neoplazme.** Prvi opis prekursorske lezije duktalnog adenokarcinoma pankreasa dao je Hulst 1905.<sup>94</sup> Sommers i sar. primetili su visoku frekvencu hiperplazije pankreasnih duktusa kod pacijenata sa karcinomom pankreasa.<sup>95</sup> Štaviše, ova hiperplazija se karakteriše složenijom papilarnom strukturom i ćelijskom atipijom. Cubilla i Fitzgerald našli su da su kod pankreasnog karcinoma česta pojava papilarne proliferacije.<sup>96</sup> Furukawa i sar. prvi su predložil model progresije bolesti jer su zapazili zone teške displazije neposredno uz zone umerene atipije.<sup>97</sup> Sve ovo jasno ukazuje na to da se prekursorske lezije duktalnog sistema razvijaju u pravcu nastanka invazivnog duktalnog adenokarcinoma. Glavni argument dala je hirurgija kod pacijenata sa duktalnim lezijama od kojih su se neke zaista razvile u PDAC godinama nakon parcijalne pankreatektomije.<sup>98,99</sup>

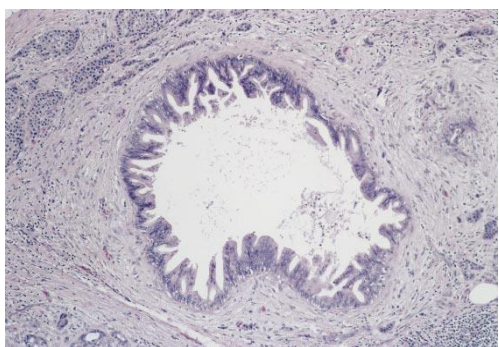
**a) Pankreasna intraepitelna neoplazija (PanIN).** Lezije, inicijalno opisivane kao “hiperplastičke ne-invazivne”, danas nazivamo “pankreasna intraepitelna neoplazija”. 1999. određeni su jedinstveni histološki kriterijumi. Napravljen je sistem za klasifikaciju PanIN na osnovu morfoloških karakteristika i definisana su tri stepena: PanIN-1, PanIN-2 i PanIN-3.<sup>100-</sup>



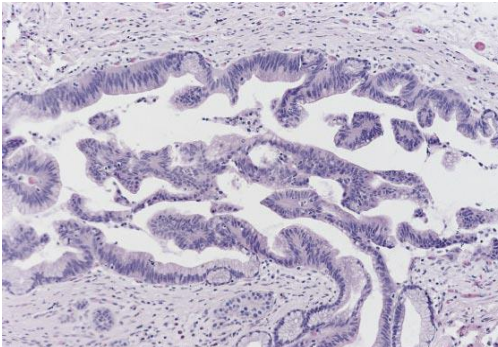
a) normalni duktus



b) PanIN-1A



c) PanIN-2



d) PanIN-3

**Slika 1.7** (a,b,c,d) Pankreasna intraepitelna neoplazija (PanIN) (preuzeto iz Singh M. *Precursor lesions of pancreatic cancer. Pancreatology* 2007;7:9)

Najranije prekursor-lezije, PanIN-1A i PanIN-1B, karakterišu se elongacijom epitelnih ćelija duktusa sa obilnom produkcijom mucina i u slučaju PanIn-1B, papilarnom umesto glatkom arhitekturom. Kako PanIN lezija napreduje, mogu se uočiti umerene (PanIN-2), a kasnije i teške abnormalnosti ćelijskih jedara (atipija) sa patološkim mitozama i izvratima ćelija u lumen duktusa (PanIN-3) (Slika 1.7). PanIN-3 zapravo je *carcinoma in situ*. I dok se PanIN-3 samo retko može videti u pankreasa bez karcinoma, u gotovo polovine pacijenata sa PDAC je prisutan, što nesumnjivo pokazuje da su *high-grade* PanIN lezije prekursori PDAC. Smatra se da trećina pacijenata starijih od 60 godina ima PanIN-1 lezije dok objavljene studije pokazuju da samo oko 3% starijih od 70 godina ima PanIN-3.<sup>103</sup> Tako se došlo do jasnog multistepenog modela pankreasne karcinogeneze otkrivajući tipične obrasce alteracija u protoonkogenima i tumor-supresor genima kod PanIN-lezija.<sup>104-111</sup> Najčešće uočena genska abnormalnost je skraćenje telomera. Telomere su strukture na krajevima hromozoma zadužene za pravilnost *breakage-fusion-bridge* ciklusa pri deobi ćelija. Telomere tako imaju funkciju čuvara hromozomskog integriteta. Stoga promene (skraćenje) telomera mogu biti uzrok nebalansiranih hromozomskih translokacija. Čak i u PanIN-1 lezija ovaj fenomen je zapažen

u preko 90% slučajeva.<sup>112</sup> Treba ipak reći da stepen i učestalost skraćivanja telomera nije srazmeran težini stepena PanIN-lezije. Malo je verovatno da skraćivanje telomera može samostalno inicirati PanIN. Ako su PanIN zaista prekursori invazivnog karcinoma pankreasa, onda prevalenca genetskih alteracija treba da bude veća kod lezija višeg gradusa, što se pokazalo tačnim. Važno je naglasiti da nijedna specifična *over-riding* genetska abnormalnost nije uočena kod ranih PanIN. Taj inicijalni događaj kancerogeneze unutar pankreasnih duktusa ostaje nepoznat. Znamo da je mutacije K-Ras protoonkogeni moguće dokazati u PanIN-1A, što ih čini ranim, ako ne i prvim događajem u karcinogenezi. Na mišjim modelima pokazano je da je K-Ras mutacija dovoljna za inicijaciju PanIN. Jasno je da se učestalost javljanja K-Ras mutacija povećava se težinom stepena PanIN-lezija i da se iste mogu detektovati u gotovo 100% slučajeva PDAC.<sup>113-116</sup> U većine slučajeva PDAC, afektiran je kodon 12 a retko kodoni 13 i 61.<sup>117-119</sup> Gubitak alela na 9p, 17p ili 18q nije uočen kod PanIN-1A lezija dok je sa niskom učestalošću zapažen kod PanIN-1B.<sup>120</sup> Niska do srednje izražena učestalost gubitka alela na 9p, 17p i 18q je pokazana kod PanIN-2 lezija sa displazijom blagog stepena. Kod PanIN-2 lezija sa displazijom umerenog stepena to je još izraženije i u procentima to izgleda ovako: na 9q u 46%, na 17p u 77% i na 18q kod 85%. Ova mesta na hromozomima su zapravo lokusi za dobro poznate tumor-supresorske gene INK4A (9p21), TP53 (17p13) i DPC4/SMAD4 (18p21) što pokazuje da su kritični tumor-supresorski putevi afektirani u PanIN-2 lezija. Jasno je da oba alela moraju biti inaktivirana da bi došlo do gubitka funkcije gena. Ovo može nastati kao posledica različitih mehanizama kao što su promotor metilacija, bialelska delecija, intragenska mutacija, gubitak heterozigotnosti (LOH) ili kombinacija navedenog. Najčešća je intragenska mutacija ili delecija kombinovana sa gubitkom preostalog alela. Abnormalna ekspresija brojnih gena kao što su p21waf1/cip1 i ciklin D1 je opisana tokom progresije PanIN u PDAC.<sup>121</sup> Tako je prvi pojačano eksprimiran kod normalnih duktusa u 9%, kod PanIN-1A u 16%, u PanIN-1B kod 32%, kod PanIN-2 u 56% i u 80% kod PanIN-3 lezija. Pojačana ekspresija ciklina D1 detektovana je kod PanIN-2 i PanIN-3 lezija. Skorašnje analize, koje su se bavile ovom problematikom otkrile su brojne gene koji mogu doprineti razvoju i progresiji prekursora raka pankreasa.<sup>122,123</sup> Među njima su markeri kao pepsinogen C, MUC6, KLF4, TFF1, Sox2, gastrin, HoxA5, GATA 4/5/6, Villin i *Forkhead* 6. Studije u kojima je rađena mikrodisekcija ćelija pankreasnih duktusa kod PanIN-ova različitih stepena, pokazale su da se najveće promene u ekspresiji gena dešavaju između PanIN-1B i PanIN-2 lezija. Možemo stoga zaključiti da je sa epigenetske tačke gledišta, PanIN-2 zapravo prva prava preneoplastička lezija u razvoju PDAC. Ove promene u ekspresiji gena u kombinaciji sa opisanim

strukturnim alteracijama u tri različita tumor-supresora, promovišu PanIN-3 leziju u genetski uznapredovalu leziju iz koje se brzo razvija invazivni karcinom i metastaze.

**b) Multifokalne neoplastičke prekursorske lezije povezane sa lobularnom atrofijom.**

Jedna desetina PDAC je povezana sa genetskom predispozicijom s obzirom na to da rizik od nastanka raka pankreasa raste se brojem obolelih rođaka.<sup>124-126</sup> U većini slučajeva gen odgovoran za familijarnu agregaciju se ne može identifikovati. Grupa sa *John Hopkins*-a je podvrgla *screening*-u 116 pojedinaca sa pozitivnom istorijom (porodičnom) pankreasnog karcinoma koristeći kombinaciju EUS i CT.<sup>127</sup> Pankreasi osam pojedinaca koji su podvrgnuti hirurškoj resekciji, serijski su secirani i u celosti histološki pregledani. Kod 4 od 8, nađena je IPMN. Dva bolesnika su imala po dva IPMN pojedinačno. Svih 6 IPMN su bili IPMN adenomi i varirali u veličini od 6 mm do 1,5 cm. Svi IPMN su bili udruženi sa okolnim zonama atrofije parenhima. PanIN je nađen u svih 8 slučajeva i klasifikovan većinom kao PanIN-1 i PanIN-2 lezije i u jednom slučaju kao PanIN-3. Broj nađenih PanIN bio je začudjujuće visok. Interesantno je da su PanIN lezije, čak i one niskog gradusa, često bile udružene sa lobularnom atrofijom okolnog tkiva pankreasa. Značaj ovog fenomena, koji se može naći i kod hroničnog pankreatita, ne može se za sada sa sigurnošću odrediti, i teško je reći da li ove promene u kombinaciji sa dugim mehanizmima mogu inicirati PanIN, ili su jednostavno posledica PanIN koji može dovesti do multiplih fokusa opstrukcije malih duktusa i posledične atrofije tkiva pankreasa. Neophodna su dalja istraživanja.

**2) Makroskopske preinvazivne neoplazme.** Histopatološke karakteristike MCN i IPMN su gotovo identične izuzev guste mezenhimne *ovarian-like* strome, tipične za MCN. S druge strane, MCN ne komuniciraju sa duktalnim sistemom pankreasa dok je to glavna odlika IPMN.<sup>128</sup> O MCN i IPMN već je bilo govora pa se njihove karakteristike ovde neće ponovo razmatrati. Iako postoje morfološke sličnosti sa PanIN lezijama i PDAC, IPMN se ipak genetski diskretno razlikuju. Patogenetski mehanizam odgovoran za progresiju IPMN nije do danas poznat. Tačkaste mutacije *k-rasa* nisu česte kao kod PDAC. Prekomerna ekspresija HER-2 je zapažena kod velikog broja IPMN. Gubitak heterozigotnosti (LOH) na 9p16 (INK4A) kreće se od 12,5% kod adenoma do 75% u karcinoma, dok je LOH na 17p13 (TP53) detektovan samo u karcinoma. SMAD4/DPC4 protein je eksprimiran u gotovo svih IPMN. Zatim STK11/LKB1, gen involviran kod Peutz-Jeghers sindroma, mutiran je u 32% IPMN. Primena cDNA *microarray* analize, otkrila je gene eksprimirane u IPMN, ranije opisane kod PDAC, kao što su Lipocalin 2, galektin 3, klaudin 4 i katepsin E. Najviše prekomerno eksprimiranih gena kod IPMN su članovi *trefoil* porodice (TTF1, TTF2 i TTF3).

Zapažanje da je nekoliko istih gena u različitom stepenu eksprimirano kod IPMN i kod PDAC, govori u prilog da bi IPMN mogli biti pravi prekursori PDAC.<sup>129</sup> Treba još reći da su IPMN održeni sa visokom učestalošću ekstrapankreasnih tumora za šta su mehanizmi još uvek nepoznati.<sup>130,131</sup>

**Modeli na miševima.** Nekoliko genetski projektovanih mišjih modela razvijeno je nedavno uz korišćenje ili ektopične ekspresije onkogeno i faktora rasta ili alteracije endogenog gena u specifičnom ćelijskom kompartmentu, koristeći Cre/loxP strategiju. Ovi modeli u određenom stepenu imitiraju prekursor lezije u čoveka. Raniji modeli koristili su dobro poznati pankreas-specifični elastaza promotor da bi se postigla ektopična ekspresija H-RAS, SV40 T-antigen (TAg), c-myc i transformišući faktor rasta (TGF)-alfa. Na ovim modelima ekspresija različitih onkogeno dovela je do raznovrsne lepeze fenotipova, što je bacilo svetlo na značaj pojedinih ćelija pogođenih određenim genskim insultom. Iako su acinusne ćelije bile target u ovim prvim transgentskim miševima, neki od nastalih karcinoma bili su duktalni karcinomi. Miševi sa prekomerno eksprimiranim TGF-alfa, razvili su značajan celularni odgovor sa teškom fibrozom i nastankom tubularnih kompleksa acinusnog porekla. Ovi tubularni kompleksi nastali su iz acino-duktralne metaplazije, fenomena retko viđenog u humanom pankreasu i eksprimiraju duktalne markere kao CK19. Karcinom pankreasa nađen je u samo oko 20% životinja nakon srednjeg vremenskog perioda od 430 dana.<sup>132,133</sup> Iako PDAC nije nastao kao posledica progresije PanIN, nekoliko genskih i morfoloških odlika PDAC kod ljudi, kao što su delecija INK4A lokusa, ekspresija duktalnog markera CK19 i prisustvo metastaza, uočeni su na ovim modelima. Ekspresija TGF-alfa indukovana metalotionein promoterom takođe je dovodila do nastanka acino-duktralne metaplazije. Dalje, PDAC nije mogao biti indukovano čak ni kada su metalotionein-TGF-alfa miševi ukršteni sa TP53- ili INK4A/ARF deficitnim miševima. Ovi miševi su razvili benigne serozne cistadenome, tumore sa ekstremno niskim malignim potencijalom. Treba reći da ćelije karcinoma kod EL-TGF-alfa i EL-TGF-alfa/TP53 miševa nisu pokazivale aktivnišću K-Ras mutaciju toliko tipičnu za humani PDAC, iako je aktivacija RAS signalnog puta detektovana u tubularnim kompleksima. Kako je K-Ras mutacija na kodonu 12, nađena kod gotovo svih PDAC i PanIN lezija, dva tima predvođena Rustgi-jem i Sandgren-om bavili su se uvođenjem aktivirajuće K-Ras mutacije u pankreas. Rustgi i sar. stavili su onkogeni K-Ras pod kontrolu CK19 promotera, čineći zrele ćelije epitela duktusa target ćelijama dok su Sandgren i sar. za target označili zrele acinusne ćelije koristeći elastaza promotor.<sup>134,135</sup> Nažalost, nijedna grupa nije imala uspeha u indukovanju premalignih PanIN lezija i invazivnog pankreasnog karcinoma.

U EL-K-Ras miševa, duktalne lezije i acinusna hiperplazija javili su se sa penetrantnošću od 50% za jednu leziju po jednoj životinji nakon vremenskog perioda od oko 1 godine. U CK19-K-Ras miševa, sa G12V mutacijom, zapažene su samo minorne morfološke promene sa mestimičnom fokalnom duktalnom hiperplazijom i limfocitnom infiltracijom. Ni u jednom od ovih modela nije se uspela indukovati PanIN lezija niti invazivni PDAC sa morfološkim i genetskim sličnostima kao u čoveka. Zato se nastavilo sa razvojem drugih modela. Hingorani i Tuveson su uspeli u pravljenju genetski projektovanog mišjeg modela koji je genetski i morfološki bio veoma sličan bolesti kod čoveka.<sup>136</sup> Aktivacija endogeno eksprimiranog onkogenog K-Ras u pankreasu uz pomoć Cre/loxP sistema, dovela je do razvoja preneoplastičkih lezija koje su kasnije progredirale u invazivni i metastatski pankreasni adenokarcinom. Pankreasne duktalne lezije u modela izuzetno su podsećale na humane PanIN. U mladim miševa, primarno male PanIN-1 lezije su zapažene. Nakon 12 nedelja uočene su još veće i proliferativnije duktalne lezije. Posle 26 nedelja, veliki deo parenhima pankreasa bio je zamenjen PanIN-om, okruženim naglašenom fibroznom stromom. Iako su se PanIN lezije povećavale i umnožavale sa starenjem životinja, nakon 30 nedelja nije mogao biti uočen nijedan invazivni karcinom. Invazivni i metastatski karcinom nastali su tek sa 12-15 meseci starosti, otkrivajući tako prilično sporu progresiju PanIN-3 lezija u invazivni pankreasni kancer. Inaktivacija Ink4a/Arf nije dovela do razvoja PanIN lezija, sugerišući da 16ink4A i p19arf nisu induktori nastanka ranih prekursorskih lezija. S druge strane, simultana aktivacija endogeno-eksprimiranog onkogenog K-RasG12D i inaktivacija Ink4a/Arf u pankreasnim progenitor ćelijama, dovela je do akceleracije progresije PanIN lezija, sugerišući tako da je Ink4a/Arf lokus neophodan za sprečavanje maligne transformacije inicijalnih lezija. Nedavno je prihvaćena jedinstvena patohistološka nomenklatura pankreasne neoplazije kod genetski projektovanih mišjih modela. Tako je mišji PanIN (mPanIN) definisan kao glandularna epitelna proliferacija ograničena na pankreasne duktuse manje od 1 mm bez acinusne diferencijacije. Ove lezije se gradiraju analogno humanom PanIN (mPanIN-1, mPanIN-2 i mPanIN-3). Aktivacija mutiranog K-Ras (K-RasG12D) u pankreasnim stem-ćelijama uz korišćenje Pdx-Cre alela ili p48-Cre alela jedini je način da se indukuje pravi mPanIN. Dodatna aktivacija signalnog puta u pankreasnom epitelu kod ježeva, dovodi do akceleracije progresije mPanIN.<sup>137</sup> Ranije se smatralo da je aktivacija signalnog puta ključni događaj u nastanku karcinoma pankreasa. Misekspresija *Shh* u pankreasnom endodermu otkrila je dukto-intestinalnu metaplaziju koja je sadržala K-Ras mutacije. Disrupcija TGF- $\beta$  signalnog puta ektopičnom ekspresijom SMAD7 dobijenom elastaza promotorom ili inaktivacijom *Tgf- $\beta$ II* u stem ćelijama pankreasa zajedno sa K-RasG12D, dovodila je do

rapidne progresije PDAC.<sup>138,139</sup> Zanimljivo da je kombinacija K-RasG12D i SMAD4 deficijencije dovela do ubrzanog nastanka tumorskih lezija sličnih IPMN u 17 od 20 miševa. Ove mišje IPMN pokazuju pozitivno bojenje na Muc1, Muc4 i Muc5AC a odusutvo reakcije na Muc2 i Cdx2, ukazujući da ove lezije kod miševa nisu slične gastričnom ili intestinalnom tipu IPMNs u ljudi. Još uvek nije pokazano da li ove IPMNs progrediraju u karcinom. Na kraju treba reći da se genetski projektovani mišji modeli ipak značajno razlikuju od humanog i da se čak i histološki slične lezije u miševa i čoveka mogu genetski i biološki znatno razlikovati.<sup>140</sup>



### 1.3 KLINIČKA PROCENA I PREOPERATIVNI STEJDŽING RAKA PANKREASA

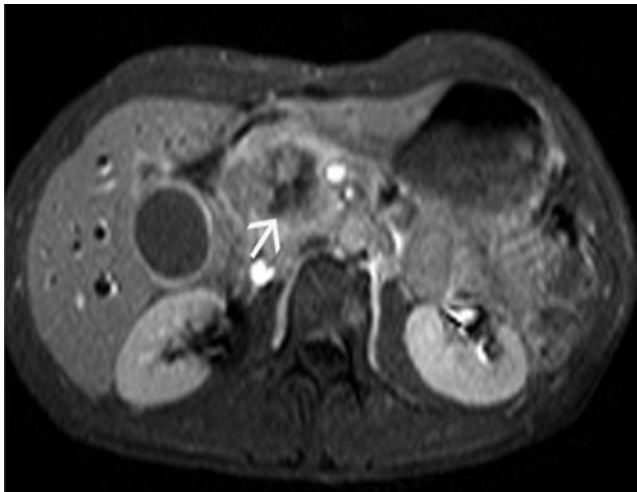
Pacijenti oboleli od karcinoma pankreasa mogu se svrstati u 3 velike grupe po kompletiranju dijagnostičkih procedura: 1) pacijenti sa udaljenom metastatskom bolešću (jetra, peritoneum, udaljeni Ln i drugi organi), 2) pacijenti sa lokalno uznapredovalom bolešću što gotovo isključuje mogućnost kurativne resekcije i 3) pacijenti sa malim intrapankreasnim tumorom (manji od 2 cm) i bez metastaza u Ln koji su kandidati za izlječenje. Treba negovati, takozvani, individualni pristup, što znači optimalni tretman za svakog pacijenta pojedinačno. Stejdžing sistemi takođe pružaju standardizovani metod za poređenje ishoda između sličnih grupa pacijenata, omogućavaju odgovarajuću kategorizaciju pacijenata za kliničke studije i najvažnije od svega, daju važne informacije o prognozi i toku bolesti. Ovo se postiže čitavim nizom dijagnostičkih, interventnih i terapijskih procedura kao fizički pregled, laboratorijske i radiografske analize, laparoscopske a nekad i otvorene hirurške procedure. Stejdžing sistemi su razmatrani u sledećem poglavlju, a ovde ćemo se fokusirati na kliničku procenu i preoperativni stajdžing raka pankreasa u pokušaju da utvrdimo pragmatičan i standardni pristup pacijentima obolelim od ove bolesti.

**Istorija i fizikalni pregled.** Ikterus i/ili bol prisutni su u više od 90% pacijenata sa karcinomom pankreasa kada se prezentuju hirurgu.<sup>141</sup> Ovi simptomi udruženi sa gubitkom telesne težine, anoreksijom i mučninom sa ili bez povraćanja, najčešće su razlog odlaska lekaru. S obzirom da je većina ovih lezija lokalizovana u glavi pankreasa u blizini distalnog holedoha i ampule, oni obično ranije postaju simptomatski od lezija u telu i repu. Karcinomi distalnog pankreasa ne uzrokuju ikterus dok ne metastaziraju i mogu ostati asimptomatski do uznapredovalog stadijuma bolesti. Bol u trbuhu i/ili u leđima može i ne mora biti prisutan u ranoj fazi bolesti i ne treba ga smatrati znakom neresektabilnosti. Ipak, ovaj simptom je označen kao nezavisni prediktor ranog mortaliteta.<sup>142</sup> Akutni pankreatitis ili pojava dijabetes melitusa takođe mogu pratiti karcinom pankreasa.<sup>143,144</sup> Još jedan manje čest simptom je steatoreja. U fizikalnom nalazu, u ranom stadijumu bolesti, izuzev palpabilne zučne kese (Courvoisier-ov znak), ostali nalaz je najčešće potpuno neupadljiv i nespecifičan. Nalazi tipični za uznapredovalu fazu bolesti uključuju kaheksiju, ascites, levu supraklavikularnu limfadenopatiju, palpabilnu abdominalnu masu ili jetru i migratorni tromboflebitis (Trousseau-ov znak).

**Laboratorijski nalazi.** Povišene vrednosti serumskog bilirubina i alkalne fosfataze u kombinaciji sa nekim od gore pomenutih simptoma, treba da pobude sumnju na postojanje

karcinoma pankreasa. CA 19-9 (karbohidratni antigen 19-9) je jedini, lako dostupni marker, koji doprinosi preoperativnom stejdžingu.<sup>145-148</sup> Njegova specifičnost je između 73 i 95%. Visoke vrednosti ovog markera (>600 U/mL) govore u prilog visoke verovatnoće neresektabilnosti lezije.<sup>149,150</sup> Naravno, ovo ne treba da isključi dalja radiografski ispitivanja. S druge strane, veoma niske vrednosti CA 19-9 (<100 U/mL) mogu biti indikacija za stejdžing laparoskopiju (SL). Skorašnja studija iz *Fox-Chase Cancer Center*-a pokazala je nisku dijagnostičku vrednost SL kod 63 pacijenta sa nivoom CA 19-9 ispod 100 U/mL. Nijedan od ovih pacijenata nije imao metastatsku bolest.<sup>151,152</sup> Ograničenja ovog markera, kao što su niska specifičnost, nedostatak ekspresije u oko 7-10% opšte populacije, povišene vrednosti koje se mogu videti kod hroničnog pankreatitisa i ikteričnih pacijenata sa nemalignom opstrukcijom žučnog voda te ciroze jetre, limitiraju njegove mogućnosti u otkrivanju raka pankreasa. Ipak, ovaj tumorski marker ima svoj značaj u praćenju toka i prognoze bolesti. CEA (karcinoembrionalni antigen) nije specifični tumor-marker za karcinom pankreasa i povišen je u gotovo svih tumora GIT-a. Zbog niske specifičnosti i senzitivnosti, ispod 50%, nema značaja u diferencijalnoj dijagnozi raka pankreasa. Uzorkovanje i analiza duodenalnog soka ili FNA aspirata na mutacije K-Ras gena, može omogućiti detekciju ranog karcinoma s obzirom da je ova mutacija prisutna u više od 80% slučajeva karcinoma pankreasa. Treba reći da normalne vrednosti K-Ras mogu biti prisutne u oko 15% slučajeva karcinoma pankreasa. Čitava paleta drugih tumor-markera kao što su CA 125, CA 494, CA 242, CA 50, SPAN-1, DU-PAN2 su opisani u pokušaju dijagnostikovanja karcinoma pankreasa. Iako su neki od njih obećavajući, određivanje većine nije lako izvodljivo i u poređenju sa CA 19-9 nisu dovoljno ispitani. Za sada ne postoji dovoljno senzitivni i specifičan serumski marker koji bi se mogao sa velikom pouzdanošću koristiti za rano otkrivanje raka pankreasa.

Značajan napredak koji je ostvaren na polju imidžing tehnologija unapredio je mogućnosti evaluacije stanja pankreasa i okolnih struktura kao i stejdžing malignih lezija. Glavni oslonac ove procene je dvofazni multi-detektor CT (MDCT) (Slika 1.34) uz primenu kontrasta sa jasnim prikazivanjem arterijske i venske faze.<sup>153,154</sup>



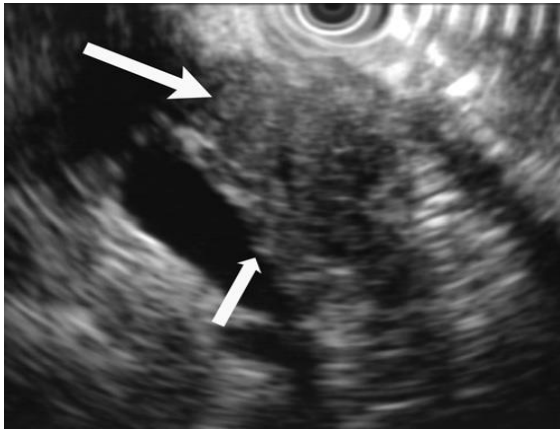
**Slika 1.8** Velika hipohogena tumorska masa u glavi pankreasa (strelica)  
(*arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju*)

Ovaj pregled može pružiti mnogo informacija i stoga je postao važna „tačka grananja“ u stejdžing algoritmu za rak pankreasa. Ukoliko prikaz nije zadovoljavajućeg kvaliteta (loš „tajming“ kontrastne faze, preseći veći od 3 mm) treba ga ponoviti. Kvalitetan i detaljan prikaz jasno može definisati veličinu i ekstenziju tumorskog rasta kao i prisustvo/odsustvo vaskularne invazije i uvećanih limfnih nodusa, a time i resektabilnost lezije. U više od 90% slučajeva kada lezije na CT imponuju neresektabilno, takav nalaz se potvrdi i intraoperativno.<sup>155</sup> Arterijska faza imidžinga daje uvid u eventualno postojanje malih hipervaskularnih lezija kao na primer kod tumora ćelija ostrvaca, što se u portnoj venskoj fazi često ne može uočiti. 3D rekonstruisane slike pružaju korisne dodatne informacije o anatomiji krvnih sudova, odnosima i eventualnoj zahvaćenosti istih neposredno oko lezije kao i stepenu i nivou dilatacije pankreasnih i žučnih kanala (Slika 1.9).



**Slika 1.9** Parasagitalna rekonstrukcija krvnih sudova pokazuje stenozu a. mesenterica-e superior (strelica) kao znak neresektabilnosti tumorske lezije (*arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju*)

Ovakav napredak u imidžing tehnici učinio je visceralnu arterijsku arteriografiju u procesu stejdžinga raka pankreasa suvišnom. Naravno da i CT ima svojih nedostataka kao što su jonizujuće zračenje, alergijske reakcije na kontrast i kontrastom indukovana nefropatija. MDCT ima malu senzitivnost na lezije manje od 1cm u prečniku kao što su peritonealni implantati malignih ćelija.<sup>156,157</sup> Peripankreasna inflamacija kada je jedan ili više sekundarnih znakova prisutno, može vizualizaciju tumora i definitivnu dijagnozu učiniti teškom što daje neodređene CT nalaze. U pacijenata sa nespecifičnim MDCT nalazima, kao što je „punoća“ u predelu glave pankreasa a posebno kod postojećeg pankreatitisa, endoskopski ultrazvuk (EUS) može biti od velike koristi u postavljanju dijagnoze i stejdžingu potencijalne maligne lezije (Slika 1.10).



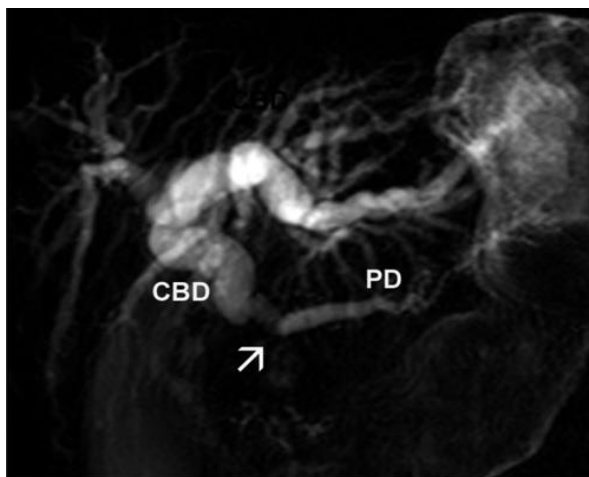
**Slika 1.10** Karcinom glave pankreasa (gornja strelica) sa invazijom portne vene (donja strelica) (*arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju*)

Ovaj pregled takođe omogućava dobijanje uzoraka tkiva za patohistološku analizu uz pomoć FNA zbog blizine fleksibilnog endoskopa i tumora. Evaluacija statusa velikih krvnih sudova zahteva i *color-Doppler* sonografiju sa merenjem protoka. Ipak, treba reći da EUS ne može zameniti MDCT u proceni resektabilnosti lezije.<sup>158</sup> Endoskopski ultrazvuk je po svojoj prirodi limitirana dijagnostička procedura, a uz to i invazivna sa rizikom od krvarenja i/ili perforacije. Ova metoda je veoma korisna u otkrivanju prave prirode malih lezija i u slučajevima kada se zahteva dobijanje uzoraka tkiva za analizu u cilju određivanja adjuvantne ili neoadjuvantne terapije.<sup>159-161</sup> Kada kliničke i radiografske karakteristike govore u prilog druge dijagnoze osim karcinoma, kao što su limfoplazmocitni sklerozirajući pankreatitis, EUS i FNA se preporučuju.<sup>162</sup>

Dijagnostička ili stejdžing laparoskopija (SL) može da obezbedi korisne dodatne informacije komplementarne MDCT nalazima u mnogim slučajevima.<sup>163,164</sup> Kandidati su pacijenti bez

dokaza o postojanju udaljenih metastaza na MDCT. Njena glavna dijagnostička vrednost leži u mogućnosti detekcije i biopsije jetrinih i peritonealnih metastaza koje se ne mogu videti radiološki ili u nekim slučajevima čak ni makroskopski jer peritonealna lavaža može pokazati prisustvo karcinomskih ćelija u trbušnoj duplji čak i u odsustvu vidljivih metastaza.<sup>165</sup> Nekoliko serija pokazalo je korisnost SL u tačnom stadiranju tumorskih lezija za koje se prvobitno verovalo da su resektabilne.<sup>166-168</sup> Metastatski implantati po peritoneumu češće su prisutni kod tumora tela i repa pankreasa.<sup>169-174</sup> Pacijenti sa velikim tumorom u glavi pankreasa (preko 2 cm) takođe mogu imati benefit od SL. Kada je tumorska lezija manja, SL u principu nije indikovana jer je šansa za postojanje udaljenih metastaza mala. Konačno, SL je od koristi kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom neresektabilnom bolešću u cilju njihovog uključivanja u nove protokole, primenu radioterapije ili neoadjuvantne terapije kako bi se postiglo smanjenje (*downsizing*) tumora i isti učinio eventualno resektabilnim.

Vrednost MRI se može porediti sa onom kod CT u stejdžingu pankreasnog karcinoma.<sup>175-177</sup> Nove prednosti uključuju brze, dah-zadržavajuće, pulsne sekvence koje pojačavaju detalje smanjujući respiratornu varijaciju, gadolinium-*enhanced* MRI za evaluaciju statusa arterija i vena, administraciju mangana za utvrđivanje jasne granice tumora od okolnog tkiva i MRCP (magnetna retrogradna holangiopankreatografija) rekonstrukciju koja će u perspektivi smanjiti ulogu i značaj endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (Slika 1.11).



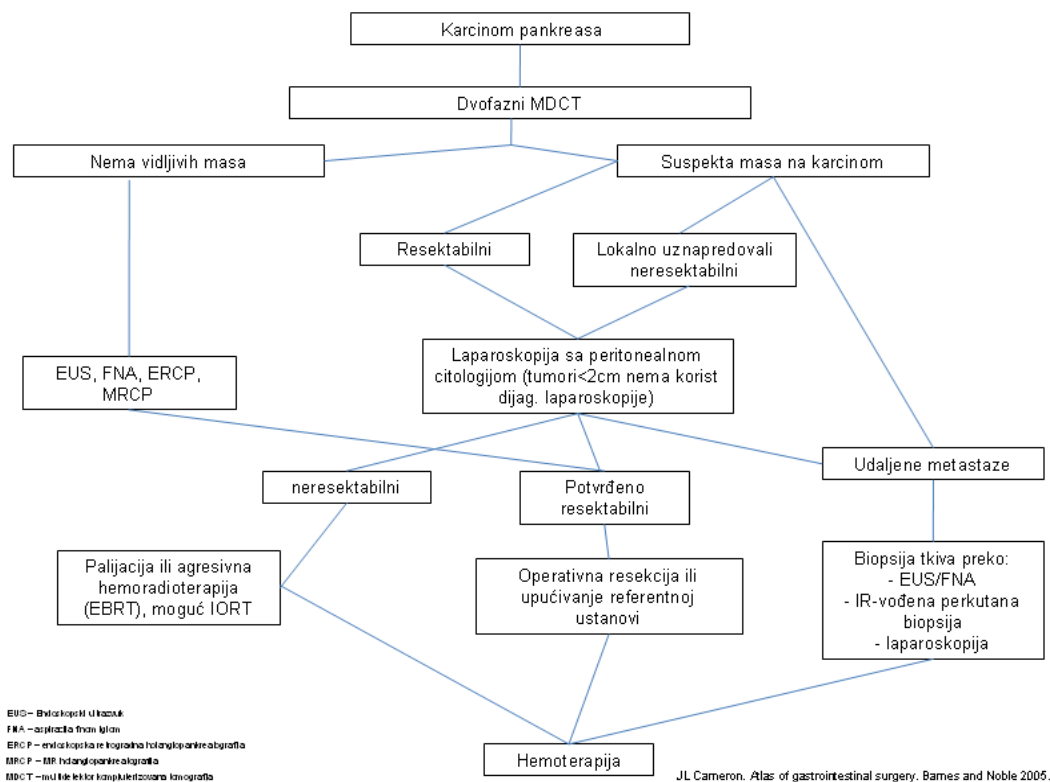
**Slika 1.11** Opstrukcija pankreasnog i zajedničkog žučnog voda tumorom glave pankreasa (strelica) sa proksimalnom dilatacijom vodova (*double-duct* znak) (*arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju*)

Nedostatak MRCP je u tome što ovaj pregled ne dozvoljava uzimanje materijala za citološku analizu striktura (lezija) uz pomoć *brush*-biopsije i stentovanje koji su mogući kod ERCP. MRI je senzitivniji od spiralnog CT u otkrivanju malih metastaza u jetri. U današnje vreme,

MRI ipak nije u potpunosti zamenio MDCT kao inicijalnu imidžing tehniku u stejdžing algoritmu za karcinom pankreasa, mada će se to možda u budućnosti i desiti. Još uvek je skuplji i vremenski zahtevniji, mada u nekim slučajevima gde postoji alergija na jodne kontraste i visok rizik za nastanak kontrastom indukovane nefropatije, ima prednost u odnosu na MDCT.

Pozitronska emisiona tomografija (PET) se koristi u onkologiji sve više jer daje imidžing fiziološke funkcije odnosno sliku dinamskih dešavanja u tkivima. Ona je zasnovana na sposobnosti tumora da preuzima radio-obeleživač, <sup>18</sup>F-fluorodeoksiglukozu. Kod raka pankreasa, ovo može biti od koristi u detektovanju neočekivane male (manje od 1 cm) metastatske bolesti i otkrivanju recidiva tumora tokom i nakon različitih modaliteta lečenja.<sup>179</sup> PET može biti senzitivniji od CT-a u detekciji tumora manjih od 2 cm. Ipak, lažno pozitivni rezultati se mogu dobiti kod pacijenata sa proširenim žučnim vodovima i granulomima. Simultana primena PET/CT se praktikuje ne bi li se otklonili nedostaci koje u vizualizaciji anatomskih struktura ima PET kada se koristi sam. Ipak, za sada se ovakva hibridna dijagnostička procedura ne može rutinski savetovati i dalja evaluacija je neophodna da bi se odredilo pravo mesto PET u stejdžingu raka pankreasa.

Na kraju, konačnu odluku o resektabilnosti lezije ipak daje hirurg na operaciji. Neophodna je detaljna inspekcija cele peritonealne duplje, uključujući površine jetre i *ex tempore* biopsija uvećanih limfnih nodusa. Široki Koher-ov manevar dozvoljava pregled glave pankreasa i treba da isključi ili potvrdi eventualnu invaziju retroperitoneuma u regionu v. cave inferior. Tehnički se resektabilnost procenjuje evaluacijom odnosa tumora sa okolnim velikim krvnim sudovima. Ako se potvrdi resektabilnost tumora nakon eksploracije i mobilizacije žlezde kao i inspekcije statusa portne, gornje mezenterične vene i gornje mezenterične arterije, indikovana je duodenopankreatektomija (DP). Na Slici 1.12 prikazan je detaljan preoperativni stejdžing algoritam za karcinome pankreasa dat od strane *Massachusetts General Hospital*. Ovde je naglašena centralna uloga MDCT kao inicijalni korak u evaluaciji pacijenata kod kojih se sumnja na karcinom pankreasa kao i značaj SL sa peritonealnom citologijom. SL je najkorisnija kod pacijenata koji se smatraju resektabilnim (naročito onih sa tumorom većim od 2 cm i tumorom lokalizovanim u telu i repu pankreasa), kao i u slučajevima u kojima se smatra da postoji lokalno uznapredovala neresektabilna bolest.



**Slika 1.11** Preoperativni stejdžing algoritam za karcinom pankreasa (adaptirano iz *JL Cameron. Atlas of gastrointestinal surgery. Barnes and Hobbles, 2005*)

#### 1.4 STEJDŽING SISTEMI ZA KARCINOM PANKREASA

Veliki broj različitih sistema je predlagan za stejdžing raka pankreasa. Najčešće korišćene i najšire prihvaćene su klasifikacije od strane *Union Internationale Contra le Cancer-UICC*, *Japanese Pancreas Society-JPS* i *American Joint Committee for Cancer Classification-AJCC*. Petogodišnje preživljavanje nakon resekcije i dalje je oko 15% uprkos značajnom poboljšanju operativne tehnike i novim modalitetima adjuvantne terapije. Postoperativni stejdžing nije pouzdani prediktor dugogodišnjeg preživljavanja. Diskrepanca između očekivanog i registrovanog preživljavanja posledica je toga što je predviđanje preživljavanja zapravo verovatnoća preživljavanja. Najvažniji parametar je registrovano preživljavanje. Stejdžing karcinoma pankreasa treba da bude tačan prediktor prognoze i benefita od hirurške resekcije.

UICC je predložio stejdžing karcinoma pankreasa zasnovan na TNM sistemu (*tumor, node, metastasis*).<sup>180</sup> JPS je predložio znatno kompleksniji sistem stejdžinga koji uključuje dodatne faktore. Često se može primetiti da je bolest kod jednog pacijenta klasifikovana u različitim

stadijumima po različitim sistemima klasifikacije. Na primer bolest je u stadijumu II po jednom, a u stadijumu I ili III po drugom sistemu. Faktori koji se odnose na biologiju tumora a imaju pozitivan uticaj na preživljavanje nakon resekcije dobro su poznati i često uključeni u različite stejdžing sisteme. Višegodišnje preživljavanje nakon resekcije za karcinom pankreasa može se očekivati samo za tumore manje od 2 cm i bez metastaza u limfnim nodusima. Naravno, odsustvo infiltracije nerava i infiltracije velikih krvnih sudova, takođe su od velikog značaja (Tabela 1.4).

**Tabela 1.4** Pozitivni prognostički faktori kod operisanih zbog karcinoma pankreasa

Veličina tumora	<2-3 cm
Metastaze u LN	Negativno
Infiltracija nerava	Negativno
Infiltracija zida krvnog suda	Negativno
Ćelijska diferencijacija	G1 (dobro diferentovan)
Sadržaj DNK	Diploidan
Genetske aberacije	Divlji tip p53, p16, DPC4, K-Ras

**Putevi širenja karcinoma pankreasa.** Kao što je poznato, oko 90% slučajeva raka pankreasa se dijagnostikuje u uznapređovalom stadijumu. Detaljne patohistološke analize operativnih uzoraka pokazale su da su metastaze u limfnim nodusima veoma česte, da oko 60% obolelih ima *lymphangiosis carcinomatosa*,<sup>181</sup> 69% ekstrapankreasnu infiltraciju nerava i 88% infiltraciju retroperitonealnog tkiva.<sup>182</sup> Trećina pacijenata koji su kandidati za resekciju imaju tumorske ćelije u peritonealnom lavatu.<sup>183</sup> Najvažniji parametar definitivno je prisustvo ekstrapankreasne infiltracije nervnih pleksusa. Kako je pokazano, invazija nervnih pleksusa izvan pankreasa prisutna je u oko 40 do 70% slučajeva čak i u resektabilnih karcinoma, dok je invazija nerava oko gornje mezenterične arterije nadjena u oko 37% slučajeva.<sup>184</sup> Molekularne biološke metode (RT-PCR) su korišćene kako bi se precizno ustanovio stepen diseminacije u limfne noduse (Ln) i tkiva udaljena od tumora. Kod pacijenata u kojih standardnim metodama nisu nađene metastaze u Ln, ovim postupcima je otkriveno prisustvo



pojedinačnih i grupica malignih ćelija (mikrometastaze) u 53 do 73%.<sup>185-188</sup> Do sada značaj i kliničke implikacije ovakve „minimalne rezidualne bolesti“ nisu dovoljno evaluirani. Ipak, koristeći PCR tehniku u detekciji tumorskih ćelija, nekoliko naučnih grupa uspelo je da nađe snažnu korelaciju između minimalne rezidualne bolesti i ishoda lečenja. Prisustvo diseminovanih tumorskih ćelija u Ln, kostnoj srži i peritonealnom lavatu, značajan je prediktor rekurencije pankreasnog karcinoma. UICC klasifikacija pankreasnog karcinoma iz 2002. (6. izdanje), oslanja se na definisanje veličine tumora, zahvaćenosti Ln i prisustva/odsustva udaljenih metastaza. Najvažniji parametar u određivanju prognoze bolesti je R-status, odnosno definisanje rezidualnog tumora nakon resekcije.

## **Definicije**

### **Primarni tumor (T)**

TX-Primarni tumor se ne može proceniti

T0-Nema dokaza o postojanju primarnog tumora

Tis-*Carcinoma in situ*

T1-Tumor 2 cm ili manji ograničen na pankreas

T2-Tumor veći od 2 cm ograničen na pankreas

T3-Tumor se širi van granica pankreasa ali bez zahvatanja celijačnog stabla ili gornje mezenterične arterije

T4-Tumor zahvata celijačno stablo ili gornju mezenteričnu arteriju (neresektabilni primarni tumor)

### **Regionalni limfni nodusi (N)**

NX-Regionalni limfni nodusi se ne mogu proceniti

N0-Nema metastaza u regionalnim limfnim nodusima

N1-Prisutne metastaze u regionalnim limfnim nodusima

### **Udaljene metastaze (M)**

MX-Udaljene metastaze se ne mogu proceniti

M0-Nema udaljenih metastaza

M1-Prisutne su udaljene metastaze

### **Grupisanje po stadijumima (stage grouping)**

0-TisN0M0

IA-T1N0M0

IB-T2N0M0

IIA-T3N0M0

IIB-T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0

III-T4N(bilo koji)M0

IV-T(bilo koji)N(bilo koji)M1

R0 se definiše kao odsustvo tumorskih ćelija na resekcionoj margini pankreasa, retroperitoneumu, holedohu i intestinalnom traktu (želudac/duodenum). Ostali R-stadijumi

odnose se na prisustvo izolovanih tumorskih ćelija, pozitivnog peritonealnog lavata i *in situ* komponente karcinoma na resekcionim marginama. Metode za detekciju ovog tipa promena uključuju imunohistohemiju i PCR tehnike. Razočaravajući dugogodišnji rezultati kod „radikalno“ operisanih pacijenata čak i kada je postignuta R0 resekcija u vezi su sa stepenom diseminacije bolesti. Prema UICC, R0 resekcija (odsustvo tumorskih ćelija na sve 4 gore pomenute margine) ne mora da znači da su šanse za izlečenje visoke. Nekoliko studija je pokazalo da su Ln u interaortokavalnom prostoru, koje nisu uključene u ono što danas smatramo standardnom hirurškom procedurom za karcinom pankreasa, pozitivne u 25-36% pacijenata.<sup>189</sup> Takođe, oko 60% pacijenata sa stadijumom II i III tumora, imaju *lymphangiosis carcinomatosa* van pankreasa dok je infiltracija mezenteričnog nervnog plexusa, koji se takođe ne uklanja rutinski prilikom operacije, prisutna je u 43-72% slučajeva<sup>181</sup> (Tabela 1.5). Tako se može zaključiti da standardne „lokalne“ resekcije koje ne uključuju sve ove strukture ne daju dobre šanse za izlečenje, čak ukoliko su iste zahvaćene i ako je postignut R0 status. R1 resekcije uzrok su lokalnog recidiva u većine obolelih.

**Tabela 1.5** Najčešći razlozi neuspeha „radikalne“ resekcije (stepen maligne diseminacije/infiltracije)

Intraaortokavalni limfni nodusi	25 – 36 %
Mezenterični nervni plexus	43 – 72 %
Limphangiosis carcinomatosa	Oko 60 % (stad II i III)
Rasute maligne ćelije	23 – 30 %, peritoneum
Prvi dan posle R0 resekcije	28 %, maligne ćelije + fluidi

**JPS Klasifikacija karcinoma pankreasa.** Revidirano 5. izdanje JPS klasifikacije, objavljeno 2003.,<sup>190</sup> zasnovano je takođe na TNM sistemu.

#### Klasifikacija T-statusa

Tis-neinvazivni tumor.

T1-tumor je ograničen na pankreas i manji od 2 cm u dijametri.

T2-tumor je ograničen na pankreas i veći od 2 cm u dijametri.

T3-tumor zahvata žučni vod (CH), duodenum (DU) i peripankreasno tkivo (SRP).

T4-tumor zahvata okolne velike krvne sudove (portnu venu, hepatičnu arteriju), ekstrapankreasne nervne plexuse (PL) i druge organe.

**Lokalna invazija** od strane primarnog tumora se klasifikuje kao posebna T-kategorija. Klasifikacija JPS precizno određuje stepen ekstenzije karcinoma u okolna tkiva, distalni holedoh, zid duodenuma, serozu, retropankreasno tkivo, portnu i gornju mezenteričnu venu, zid arterija i ekstrapankreatični nervni plexus. Kategorije su shodno tome: odsustvo invazije, prisustvo invazije i invazija se ne može proceniti.

Klasifikacija statusa **limfnih nodusa** (N) sastoji se iz 4 kategorije:

N0-nema dokaza o prisustvu metastaza u Ln

N1-postoje metastaze samo u I grupi Ln (13a,13b, 17a i 17b)

N2-postoje metastaze u II grupi Ln (8a, 8p, 12a, 12b, 12p, 14b i 14d)

N3-postoje metastaze u III grupi Ln (9, 10, 16a2, 16b1 i 18)

Klasifikacija **metastatskog** (M) statusa obuhvata 3 kategorije:

M0-ne postoje udaljene metastaze

M1-postoje udaljene metastaze

Mx-ne može se proceniti

Mesta metastaziranja uključuju jetru, peritoneum, pluća, pleuru, kosti, mozak i kožu. Slično kao i kod UICC klasifikacije, metastaze u perigastričnim Ln, duž lijenalne arterije, oko trunkusa celijakusa, duž a. colica-e media-e kao i preaortalno, tretiraju se kao udaljene visceralne metastaze i označavaju sa M1.

**Grupisanje po stadijumima** kod JPS je gotovo identično onom kod UICC:

Stadijum I-T1N0M0

Stadijum II-T2N1M0

Stadijum III-T3N1+M0 ili T2N1M0 ili T2N2M0

Stadijum IVa-T4N0M0 ili T4N1M0 ili T4N2M0

Dobre strane UICC klasifikacije su: 1) lako korišćenje uz limitirane faktore, 2) postojanost već skoro 16 godina, 3) naglašen značaj distalnih metastaza i rezidualnog tumora za prognozu bolesti i 4) dovoljno je svega 10 Ln da bi se odredio N stadijum. Dobre strane JPS stejdžing sistema su: 1) jasna definicija lokalne ekstenzije, uključujući opis stanja pojedinih tkivnih struktura koje okružuju pankreas, 2) jasna definicija infiltracije ekstrapankreasnih nervnih plexusa i 3) *stage grouping* dobro odražava prognozu. Glavni nedostaci UICC sistema su da je „lokalni rast potcenjen“ a N0 i N1 ne definišu dovoljno precizno različite nivoe

zahvaćenosti Ln. Glavne slabosti JPS klasifikacije su velika tehnička i vremenska zahtevnost u pogledu dobijanja adekvatnih uzoraka tkiva koje treba dostaviti za histopatološku analizu kao i zamašan trud koji se mora uložiti u patohistološki pregled dobijenih uzoraka sa operacije, uključujući tu i 38 različitih lokacija Ln.

## **1.5 INDIKACIJE ZA RESEKCIJU KARCINOMA PANKREASA**

Karcinom pankreasa ima najlošiju prognozu od svih neoplazmi digestivnog trakta. Već je pomenuto da je 2006. u SAD registrovano oko 33,000 novih slučajeva raka pankreasa.<sup>191</sup> Karcinom pankreasa je 4. po redu uzrok smrti od maligniteta kod muškaraca u SAD. Na drugom kraju Zemljine kugle, u Japanu, 23,000 ljudi je umrlo od raka pankreasa u 2004. čineći ga 5. po redu uzrokom smrti od malignoma.<sup>192</sup> JPS je 1980. godine objavio prvo izdanje *General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of the Pancreas*. Drugo (revidirano) englesko izdanje izašlo je 2003.<sup>193</sup> JPS je takođe osnovao registar za karcinom pankreasa 1981. godine. Prema podacima JPS, 5-godišnje preživljavanje nakon resekcije kod invazivnog duktalnog karcinoma pankreasa, bilo je svega 13,4%.<sup>194</sup> Hirurško lečenje pruža jedinu mogućnost za izlečenje. O razlikama između stejdžing sistema JPS, UICC i AJCC već je bilo govora u prethodnom poglavlju. Treba reći da je morbiditet i mortalitet nakon Whipple-ove operacije bio veoma visok pre 30-40 godina, dok je u poslednjih 20 godina znatno redukovano i svedeno na prihvatljivu meru, pa je tako mortalitet danas u visoko specijalizovanim centrima i manje od 5%.<sup>195,196</sup>

**Klinički kriterijumi za resekciju. Životna dob i konkomitantna oboljenja.** Poznato je da je pik incidence za pojavu karcinoma pankreasa u sedmoj deceniji života a distribucija po polu gotovo jednaka te zato odmaklu dob pacijenta ne treba smatrati kontraindikacijom za resekciju jer bi u tom slučaju mogućnost izlečenja za većinu pacijenata bila isključena. Prema našem iskustvu, mortalitet i morbiditet nakon duodenopankreatektomije nisu veći u pacijenta starijih od 70 godina.<sup>197,198</sup> Naravno da u slučaju lošeg opšteg stanja i visokog anesteziološkog rizika, resekciju treba ponovo razmotriti. Još neke od kontraindikacija za resekciju su ciroza jetre sa ascitom i portna hipertenzija.

**Dijagnostika i stejdžing.** Klinički simptomi karcinoma pankreasa uključuju gubitak telesne težine, žuticu, bol, dispepsiju, mučninu, dijareju i nagli nastanak tip II dijabetesa. Dijagnoza se obično postavlja vizualizacijom mase (tumora) i dilatacije žučnog stabla koristeći jednu ili više metoda kao što su transabdominalni ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonancija (MRI) i magnetna retrogradna holangiopankreatografija (MRCP).

Pacijenti bez evidentne mase na imidžing prikazima, treba da se podvrgnu EUS ili ERCP sa uzimanjem uzoraka za citološki pregled. Preoperativni stejdžing se uglavnom može odrediti dvofaznim, spiralnim CT, visoke rezolucije. Laparoskopija takođe može biti od koristi i dijagnostici i evaluaciji stadijuma bolesti.

**Biopsija.** Preoperativna patohistološka potvrda maligniteta je poželjna i može se dobiti pomoću metoda kao što su FNA vođena CT ili EUS i ERCP sa *brush* biopsijama. Ukoliko se ovo ne postigne a na osnovu kliničkih parametara postoji velika verovatnoća da postoji rak pankreasa, ne treba na tome insistirati i treba pristupiti hirurškoj intervenciji.

**Tumorski markeri.** Visoke vrednosti CA 19-9 (>1000 kU/L), mogu značiti prisustvo udaljenih metastaza ili lokalno uznapredovali, neresektabilni tumor pankreasa.<sup>199,200</sup>

**Hirurški kriterijumi za resekciju.** Ne postoje univerzalno prihvaćeni kriterijumi za resekciju. Ipak, jasno je da pacijenti sa jetrinim, peritonealnim i pleuralnim metastazama ne mogu imati benefit od resekcije i stoga je preoperativni stejdžing i procena ekstenzije tumorskog rasta od velikog značaja. Inicijalna stejdžing procedura obično je dinamski-kontrastni spiralni CT.<sup>201</sup> Radiološki (CT) znaci neresektabilnosti su: ekstrapankreasna bolest, opstrukcija portne ili gornje mezenterične vene, tumorska ekstenzija u celijačno stablo i gornju mezenteričnu arteriju. Tako se tumor može klasifikovati kao resektabilan, granično (*bordeline*) resektabilan, lokalno uznapredovao i diseminovan. EUS može pružiti dodatne informacije kada se na CT ne može uočiti lezija ili kada nije dokazana ili odbačena sumnja na postojanje invazije krvnih sudova i zahvaćenosti Ln. Stejdžing laparoskopija može otkriti peritonealne i jetrine metastaze koje nisu bile viđene na CT.

## **Kriterijumi resektabilnosti**

### **1) Resektabilni**

- bez udaljenih metastaza (jetra, peritoneum i drugo)
- nema zahvaćenosti gornje mezenterične, celijačne ili hepatične arterije
- normalna portografija

### **2) Lokalno uznapredovali (granično resektabilni)**

- abnormalna portografija ali mogućnost rekonstrukcije
- tumorski *abutment* celijačne ili gornje mezenterične arterije
- invazija želuca, kolona ili mezokolona

### 3) Neresektabilni

- udaljene metastaze (jetra, peritonealne i drugo)
- zahvatanje gornje mezenterične, celijačne ili hepaticne arterije
- metastaze limfnih čvorova van polja disekcije
- invazija portne ili gornje mezenterične vene sa nemogućnošću rekonstrukcije
- ozbiljna prateća oboljenja

**Razvoj intrapankreasnog karcinoma.** Zapažena je visoka incidenca postojanja multicentričnog karcinoma kada je inicijalno lezija lokalizovana u glavi pankreasa.<sup>203,204</sup> Ovo je od velikog značaja jer se nameće pitanje da li je duodenopankreatektomija uvek dovoljna za karcinome glave i da li i kada treba raditi totalnu pankreatektomiju. Skorašnje studije koristeći histopatološku i imunohistohemijsku analizu reseciranog preparata nakon totalne pankreatektomije, su pokazale da se karcinom razvija od glave ka telu i repu u kontinuitetu.<sup>205-207</sup> Stoga je intraoperativna patohistološka analiza veoma značajna.

**Preoperativna bilijarna drenaža.** Glavna svrha preoperativne bilijarne drenaže je smanjenje mortaliteta i morbiditeta nakon operacije kao i uklanjanje simptoma poput pruritusa ili holangitisa. Nekoliko studija je pokazalo da je hirurška intervencija na terenu hiperbilirubinemije povezana sa većom stopom perioperativnog mortaliteta.<sup>208-210</sup> S druge strane još nijedna studija nije uspela da dokaže smanjenje mortaliteta kod pacijenata sa preoperativnom bilijarnom drenažom.<sup>211-214</sup> U principu, resekcija se može raditi neposredno nakon pojave žutice bez većeg rizika ali ukoliko je pacijent septičan ili se operacija mora odložiti iz drugih razloga, bilijarna dekompresija je nužna.

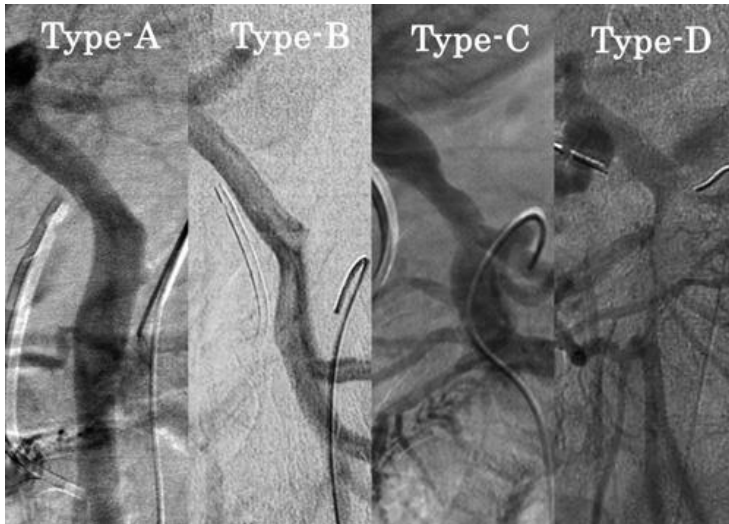
**Lokalna invazija.** Invazija hloedoha, duodenuma, želuca, kolona i mezokolona, može se rešiti *en bloc* resekcijom. Retroperitonealna margina koja uključuje vezivno, nervno i masno tkivo iza pankreasa i uz gornju mezenteričnu arteriju, često je zahvaćena tumorom. U ovakvoj situaciji teško je postići R0 marginu. Retroperitonealna tkiva koja mogu biti zahvaćena uključuju još donju šuplju venu, renalne vene, bubrege i nadbubrežne žlezde. Negativna margina najvažniji je prognostički faktor preživljavanja.<sup>215</sup>

**Invazija ekstrapankreatičnih nervnih pleksusa.** Karcinomi pankreasa često invadiraju ekstrapankreasne nervne pleksuse (ENP).<sup>216-219</sup> Ova invazija nema svoje jasno mesto i definiciju u UICC klasifikaciji ali treba da postoji na nivou T3. U JPS, precizna anatomija ekstrapankreasnih nervnih pleksusa data je za T4. Step en intrapankreasne neuralne invazije

obično korelira sa invazijom ekstrapankreatičnih nervnih pleksusa i nije ni u kakvoj korelaciji sa učestalošću i distribucijom limfogenih metastaza. Kod karcinoma glave pankreasa, kompletna disekcija ekstrapankreatičnih nervnih pleksusa a naročito druge porcije nervnog pleksusa glave pankreasa i nervnog pleksusa oko gornje mezenterične arterije je nekada neophodna da bi se postigla R0 resekcija. Ovde treba naglasiti da kompletno uklanjanje nervnih pleksusa oko arterije mezenterike superior i to pogotovu sa njene leve strane, dovodi do teških postoperativnih dijareja sa pogoršanjem nutritivnog statusa a prognoza kod pacijenata za zahvaćenošću ovih nervnih pleksusa je ionako loša.<sup>215</sup> Zbog toga se savetuje disekcija nervnog pleksusa samo uz desnu stranu gornje mezenterične arterije i oko njenog ishodišta. Invazija ekstrapankreasnih nervnih pleksusa, naročito onog uz gornju mezenteričnu arteriju, glavni je razlog za R1 status nakon „radikalnih“ resekcija a time i za nastanak tumorskog recidiva.<sup>216</sup> Invaziju pleksusa oko arterije mezenterike superior je veoma teško otkriti konvencionalnim imidžing tehnikama i samo intraportalni endovaskularni ultrazvuk može dati precizne podatke o invaziji ekstrapankreasnih nervnih pleksusa.<sup>220</sup>

**Vaskularna invazija.** Tumorska invazija portne i gornje mezenterične vene je česta kod karcinoma glave pankreasa. Za proteklih 30 godina, stope perioperativnog mortaliteta nakon DP kombinovanih sa resekcijom vene porte su se smanjile i danas je to dobro tolerisana i gotovo rutinska procedura u mnogim centrima. Stope mortaliteta kreću se od 0 do 10% u različitim serijama.<sup>221-228</sup> U velikoj japanskoj studiji (Nakao i sar.) sprovedenoj od 1981. do 2005. godine, od ukupno 464 pacijenta sa karcinomom pankreasa, kod njih 305 (65,7%) je urađena resekciona procedura. Od toga je kod 212 (69,5%) pacijenata rađena vaskularna resekcija. Resekcija vene porte (PV) bez arterijske resekcije je učinjena kod 197 pacijenata. Arterijska resekcija sa resekcijom PV je urađena kod njih 14 dok je resekcija hepatične arterije (HA) bez venske resekcije izvedena u jednom slučaju. Operativni mortalitet u reseciranih pacijenata bio je 3,6%, 1,1% kod onih bez resekcije krvnih sudova, 2,5% u pacijenata sa resekcijom PV bez arterijske resekcije i 35,7% u slučajevima gde su kombinovane venska i arterijska resekcija. Preživljavanje pacijenata bez venske resekcije bilo je značajno bolje od onih sa resekcijom PV ali su pacijenti kod kojih je rađena resekcija venskih krvnih sudova imali bolje preživljavanje od onih sa neresektabilnim tumorima. Nije bilo značajne razlike u preživljavanju između grupa gde je učinjena kombinovana arterijsko-venska resekcija i neresektabilnih pacijenata. Ovo znači da je grupa sa kombinovanom arterijsko-venskom resekcijom imala visoku operativnu smrtnost, više uznapredovao stadijum bolesti i visoku incidencu tumor-pozitivnih peripankreasnih margina. Može se reći

da je invazija SMA, celijačnog stabla i hepatičke arterije kontraindikacija za resekciju. Na osnovu angiografskih nalaza portografije, razlikuju se 4 stepena invazije krvnog suda: tip A-nema invazije; B-postoji unilateralno sužavanje; C-postoji bilateralno sužavanje i D-postoji jasna stenoza ili opstrukcija sa venskim kolateralama (Slika 1.13).<sup>229</sup>



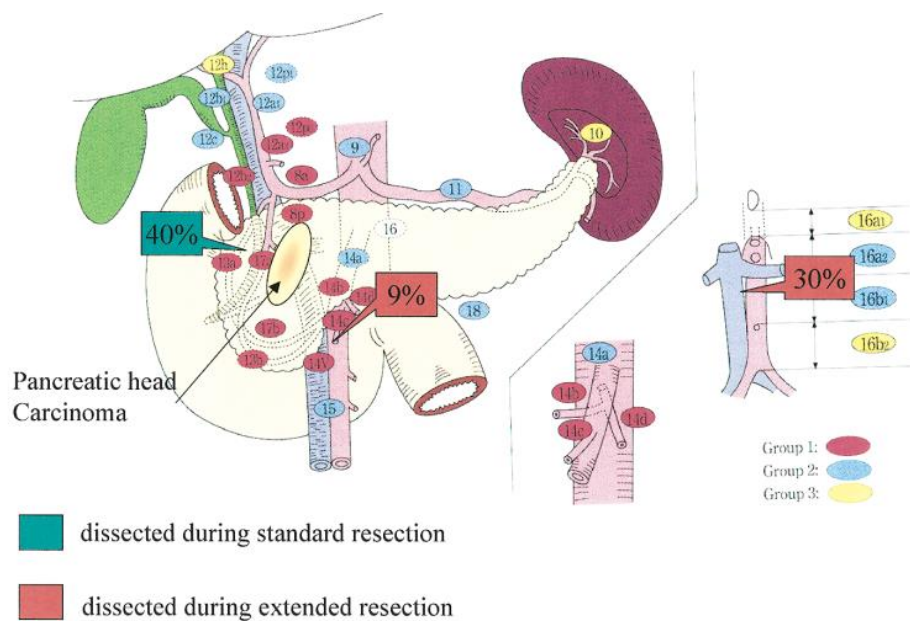
**Slika 1.13** Tipovi angiografskih nalaza na portografiji (preuzeto iz Nakao A et al. *Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. Surgery 1995;117:50*)

Pacijenti sa tipom D su imali neznatno veće preživljavanje od neresektabilnih, što govori u prilog malog benefita od resekcije kod ovih pacijenata. Pacijenti koji su na definitivnoj histopatološkoj analizi imali margine bez elemenata tumora, živeli su više od 1 godine nakon resekcije čak i ako je portni sistem bio zahvaćen tumorom. S druge strane, stope preživljavanja u pacijenata sa tumor-pozitivnim marginama, bile su poprilično niske, ne pokazujući nikakvu značajnu razliku u odnosu na one sa neresektabilnim tumorima. Možemo reći da je postizanje *tumor-free* resekcionih margina (R0 status) imperativ za hirurga i da ekstenzivne resekcije (vaskularne resekcije) imaju opravdanja samo u cilju postizanja istih. Takve procedure ne treba raditi ako će nakon njih resekzione margine ostati pozitivne.

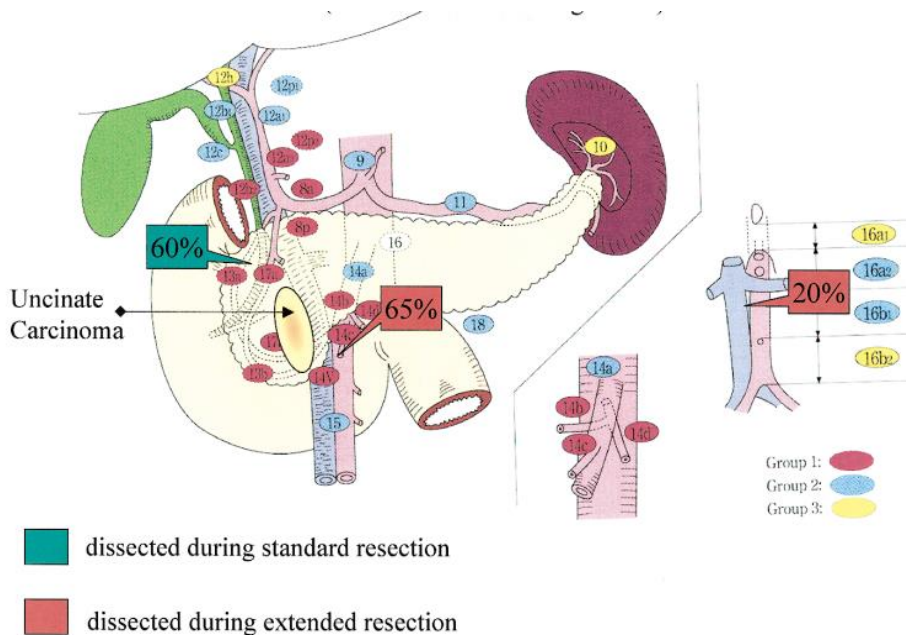
**Metastaze u limfnim nodusima.** Disekcija limfnih nodusa jedna je od najvažnijih komponenti hirurgije raka pankreasa. Visoka incidenca metastaza u Ln od 56 do 87% u različitim serijama, razlog je uvođenja ekstenzivne disekcije limfnih nodusa u hirurgiju karcinoma pankreasa.<sup>230-234</sup> Postoji nekoliko studija sa preciznim analizama učestalosti metastaza u para-aortalnim Ln, koje se kod karcinoma glave pankreasa kreću od 16 do 26% a kod raka tela i repa pankreasa 13 do 17%. Iako je u studiji Ishikawa-e i sar. iz 1988. sugerisan benefit od ekstenzivne limfonodalne disekcije (ELND),<sup>235</sup> ovo nije potvrđeno u kasnijim



retro- i prospektivnim studijama.<sup>236-239</sup> Ovde treba još dodati da je prognoza kod pacijenata sa pozitivnim para-aortnim Ln veoma loša sa 1-, 2- i 3-godišnjim preživljavanjem od 30%, 7% i 3%.<sup>240</sup> ELND koja uključuje interaortokavalnu odnosno para-aortalnu limfadenektomiju ne može se smatrati standardnom procedurom pri DP. Na Slikama 1.14 i 1.15, pokazana je učestalost metastaza u pojedinim grupama Ln kod karcinoma glave pankreasa i procesusa uncinatusa.



**Slika 1.14** Učestalost metastaza u pojedinim grupama Ln kod karcinoma glave pankreasa (preuzeto iz *Japanese Pancreas Society. Classification of Pancreatic carcinoma, 2nd English edn. Tokyo: Kanehara Publishing, 2003*)



**Slika 1.15** Učestalost metastaza u pojedinim grupama Ln kod karcinoma procesusa uncinatus-a (preuzeto iz *Japanese Pancreas Society. Classification of Pancreatic carcinoma, 2nd English edn. Tokyo: Kanehara Publishing, 2003*)

**Peritonealne metastaze.** One su česte kod karcinoma pankreasa i predstavljaju kontraindikaciju za resekciju. Ove promene su obično tako male da se ne mogu videti pomoću US niti na CT. Stoga se mogu potvrditi samo direktnom vizualizacijom pri SL ili intraoperativno. Nekada se maligne ćelije mogu dokazati samo u peritonealnom lavatu. Incidenca prisustva karcinomskih ćelija se kreće od 0-17% uz upotrebu standardnih metoda bojenja ali incidenca raste i do 58% kada se koriste imunohistohemijska bojenja sa monoklonskim antitelima na tumorske antigene i citokeratine.<sup>241,242</sup> Kontroverze još uvek postoje po pitanju prognoze u zavisnosti od negativne odnosno pozitivne citologije. Nove studije su neophodne kako bi se utvrdilo da li je „pozitivna“ citologija (peritonealni lavat) u odsustvu makroskopski vidljivih peritonealnih metastaza, kontraindikacija za resekciju.

**Jetrine metastaze.** Česte su kod karcinoma pankreasa i preživljavanje je toliko kratko da je resekcija apsolutno kontraindikovana. Metastaze su obično multiple i radikalna operacija nema uticaja na dužinu preživljavanja, sa ili bez njihovog uklanjanja. Samo lezije veće od 1cm u prečniku se mogu detektovati CT-om dok se za manje mora koristiti CT tokom arterijske portografije i MRI sa kontrastom.

**Značaj veličine centara.** Nekoliko studija bavilo se efektima frekvence pacijenata u ustanovama na ishod lečenja. 1993., Edge i sar.<sup>243</sup> sakupili su 223 DP iz 26 univerzitetskih

klinika u SAD. Operativni mortalitet bio je 6% a stopa teških komplikacija 21% ali su našli da *input* pacijenata nije u korelaciji sa mortalitetom. Ipak, hirurgi koji su radili manje od 4 DP godišnje, imali su veći stepen komplikacija od onih koji su radili više. 1995., Lieberman i sar.<sup>195</sup> prikazali su 1972 pankreatektomije uključujući tu i totalnu pankreatektomiju, iz 184 bolnice u državi Njujork. Visoko specijalizovani centri (*high-volume centers*) sa više od 40 bolesnika godišnje, imali su značajno niži mortalitet od manje iskusnih centara (*low-volume centers*) sa 4% vs 12,3%. Definicija „veličine“ i iskustva centara varira u različitim studijama. Birkmeyer i sar.<sup>196</sup> objavili su zapanjujuće razlike u stopi mortaliteta kod DP, između *very low-volume* (0-1 DP godišnje), *low-volume* (1-2 DP godišnje) i *high-volume* (više od 5 DP godišnje) centara. Stope mortaliteta bile su značajno više u *very-low* i *low* centrima (16% i 12%) u odnosu na *high-volume* centre (4%). Ovakve vrste operacija stoga treba raditi samo u visoko specijalizovanim ustanovama.

## 1.6 HIRURŠKO LEČENJE KARCINOMA GLAVE PANKREASA

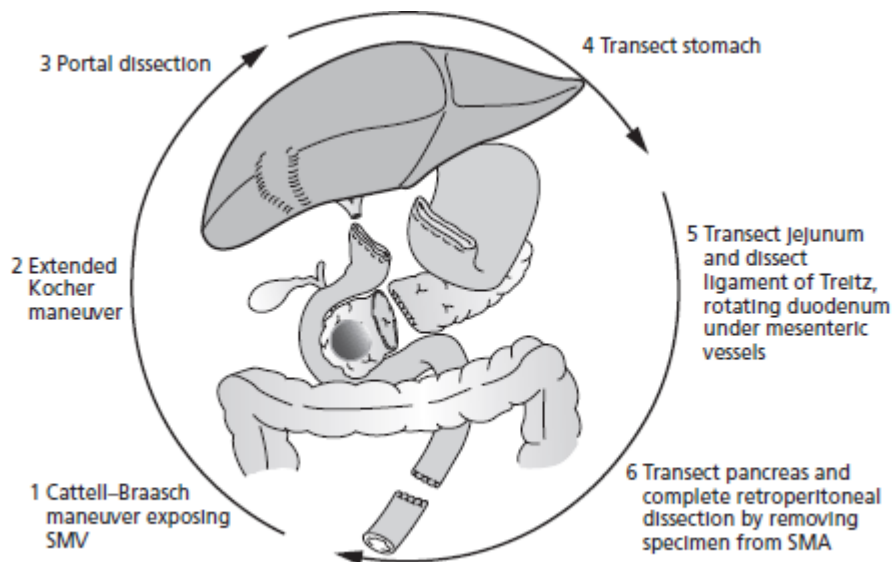
Prvu uspešnu duodenopankreatektomiju (DP) izveo je Kausch u Nemačkoj 1912 godine. Ovu operaciju naknadno je popularizovao i proširio Allen Oldfather Whipple u *Presbyterian Hospital*, Njujork, koji je prikazao 3 slučaja na godišnjem sastanku Američke hirurške asocijacije 1935. godine.<sup>244</sup> Whipple je inicijalno predlagao proceduru u 2 akta ali početkom 40-tih godina, operacija u jednom aktu je definitivno prihvaćena. Whipple-ova operacija, kako se ona i danas najčešće naziva, izvođena je ne tako često tokom 40-tih i 50-tih godina za sve periamularne neoplazme. Operativni mortalitet iznosio je, krajem 60-tih, preko 25%, te su mnogi hirurgi zagovarali napuštanje ove procedure.<sup>245,246</sup> Napredak u hirurškoj tehnici, anesteziji, antibiotici i razvoj pravih jedinica intenzivne nege u bolnicama, doveli su do znatnog poboljšanja postoperativnih rezultata lečenja. Već tokom 80-tih godina mnogi specijalizovani centri su prijavljivali operativni mortalitet od 0-5%.<sup>247-250</sup> Shodno tome i stope 5-godišnjeg preživljavanja dostigle su 15-20%. Sve ovo dovelo je do opšteg prihvatanja Whipple-ove operacije kao metode izbora u hirurškom lečenju periamularnih maligniteta kao i nekih drugih premalignih pa i benignih lezija.<sup>251</sup>

### 1.6.1 Operativna tehnika

**Preoperativna priprema.** Minimum dijagnostike za pacijenta za karcinomom pankreasa je MDCT. Histopatološka potvrda bolesti je poželjna ali nije imperativ, naročito kada je klinička slika visoko sumnjiva na malignitet. Nekoliko dana pre planiranog hirurškog zahvata, često se radi SL kako bi se još jednom potvrdila resektabilnost tumora ili isti

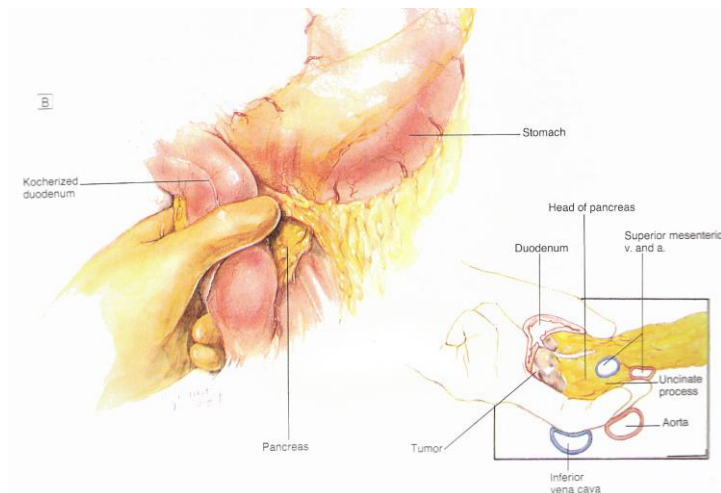
proglasio neresektabilnim ukoliko se u peritonealnom lavatu, citološkom analizom, detektuju maligne ćelije, što se klasifikuje kao stadijum IV bolesti.<sup>252</sup> Preoperativna dekompresija žuči još uvek je predmet polemike i kontroverzi. Staza žuči je ne samo uzrok neprijatnog pruritusa i holangita, već i jetrine, bubrežne i neurološke disfunkcije. Zato je preoperativna dekompresija žuči savetovana kod ikteričnih pacijenata koji su kandidati za Whipple-ovu operaciju. Hirurzi, tradicionalno, više vole plastične stentove zbog teškoće uklanjanja metalnih intraoperativno. Ipak, nedavno prikazane serije pacijenata, pokazale su da se DP može raditi podjednako bezbedno i u prisustvu metalnih stentova.<sup>253</sup> Ne postoje randomizirane kontrolisane studije o uticaju preoperativne bilijarne dekompresije. Neke studije čak govore u prilog veće verovatnoće postoperativnih infektivnih komplikacija, kao što su intraabdominalni apsces i infekcija rane kod stentovanih pacijenata.<sup>254-257</sup> Danas se preoperativna drenaža žuči koristi selektivno. Sigurno je da je od koristi kod pacijenata sa klinički manifestnim holangitom i kod onih koji će na operaciju čekati duže od 2 nedelje. Generalno, pacijentima nije neophodna posebna preoperativna priprema creva. Štaviše, mnogi se primaju u bolnicu ujutru na dan operacije. Preoperativni epiduralni kateter može biti od koristi u kontrolisanju postoperativnog bola, omogućavajući raniju mobilizaciju pacijenta i potencijalno brži oporavak.

**Standardna resekcija.** Whipple-ova operacija se sastoji od uklanjanja glave pankreasa, distalne polovine glavnog žučnog voda, žučne kese, duodenuma i pripadajućeg limfnog tkiva.<sup>258</sup> Radikalnije procedure, koje uključuju između ostalog i ekstenzivnu retroperitonealnu limfadenektomiju, biće opisane u sledećem poglavlju. Laparotomijska incizija može biti medijalna ili desna subkostalna (desna subkostalna i parcijalna leva *sec Orr*), zavisno od konstitucije pacijenta. S obzirom da mnogi pacijenti imaju preoperativnu SL, brza i precizna manuelna eksploracija se obavlja po otvaranju trbuha u potrazi za eventualnim peritonealnim, jetrinim ili udaljenim Ln metastazama. Resekcija se radi uobičajenim redosledom i sastoji od 6 osnovnih manevara (Slika 1.16).<sup>259</sup>

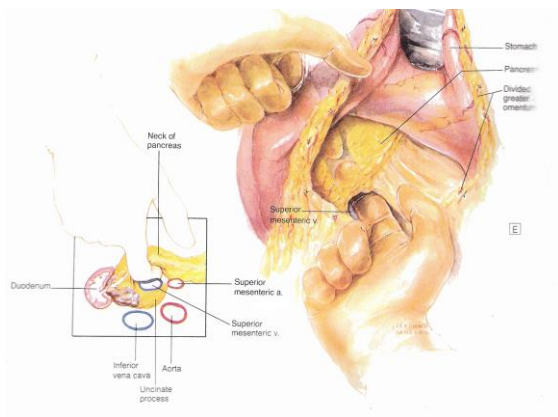


**Slika 1.16** Prikaz 6 glavnih faza DP (preuzeto iz *Cameron JL. Atlas of clinical oncology-Pancreatic cancer. BC Decker Inc, London, 2001*)

Najpre se duodenum i glava pankreasa mobilišu od retroperitoneuma (Kocher-ov manevar) da bi se dozvolila palpacija tumora i procenio njegov odnos prema SMA te stekao prvi uvid u stepen lokalne uznapredovalosti tumora (Slika 1.17).

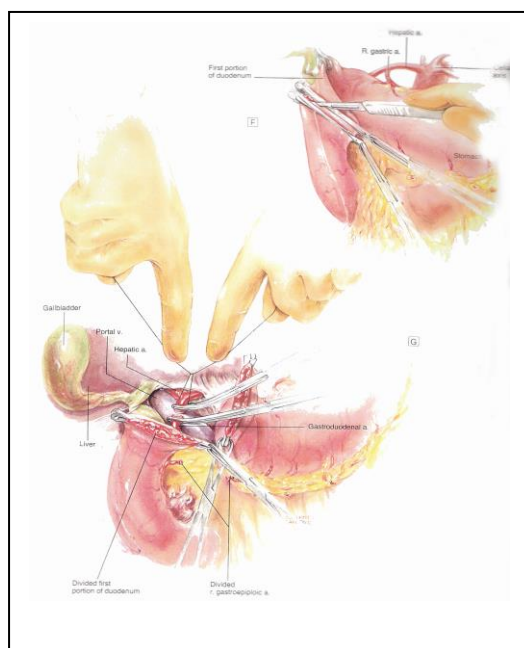


**Slika 1.17** Palpacija tumora i procena njegovog odnosa prema SMA nakon Kocher-ovog manevara (preuzeto iz *Cameron JL. Atlas of clinical oncology-Pancreatic cancer. BC Decker Inc, London, 2001*)



**Slika 1.18** Identifikacija SMV duž donje ivice pankreasa i procena odnosa SMV i tumora (preuzeto iz *Cameron JL. Atlas of clinical oncology-Pancreatic cancer. BC Decker Inc, London, 2001*)

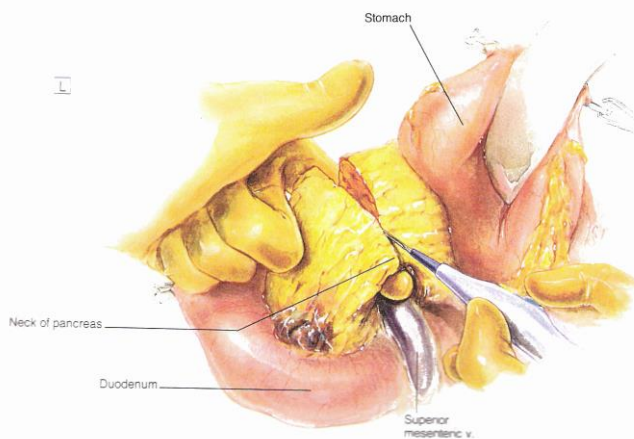
Potom se ulazi u burzu omentalis kroz gastrokolični ligament i identifikuje SMV duž donje ivice vrata pankreasa (Slika 1.18). Makroskopski vidljiva infiltracija SMV u ovoj tački zahvata, može predstavljati kontraindikaciju za resekciju. Dalje, holecistektomija se izvodi uz disekciju hepatoduodenalnog ligamenta. Disekcija u ovoj regiji zahteva identifikaciju ključnih struktura kao što su glavni žučni vod, hepaticne arterije (zajednička i posebna), gastroduodenalna arterija i portna vena.



**Slika 1.19** Ligiranje a. gastroduodenalis i transekcija duodenuma/želuca (preuzeto iz *Cameron JL. Atlas of clinical oncology-Pancreatic cancer. BC Decker Inc, London, 2001*)

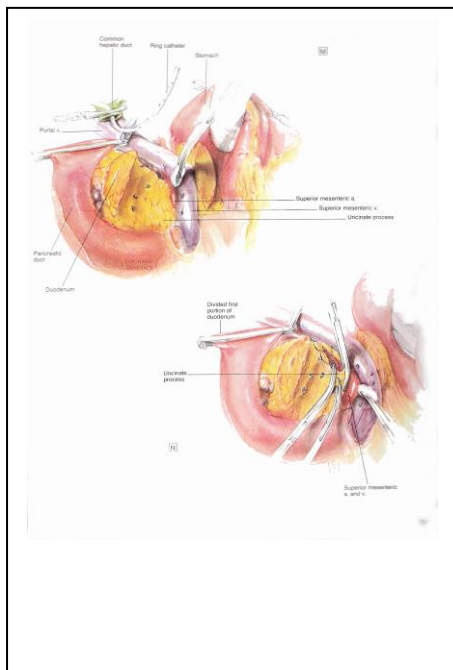
Zatim se zajednički žučni vod i arterija gastroduodenalis presecaju, što olakšava disekciju periportalnog tkiva iznad vrata pankreasa. Sledeći korak je transekcija želuca ili duodenuma (Slika 1.19) u zavisnosti da li će se raditi klasična ili pilorus prezervirajuća DP. Da bi se nastavilo sa disekcijom treba formirati tkivni tunel između zadnje strane vrata pankreasa i portne vene. Ovo je jedna od najdelikatnijih faza operacije.

Ovaj manevar se može raditi tupim instrumentom (*blind clamp*) ili prstom. Ne treba naglašavati neopohodnost pažljive manipulacije pri ovom manevaru kako bi se izbegla povreda stabla PV i teško krvarenje koje iz toga može uslediti. Kada se tunel popuno formira, pankreas se preseca u nivou vrata (Slika 1.20), čineći sada vidljivim celo stablo portne vene. Sledeći korak je transekcija proksimalnog jejunuma i mobilizacija distalnog duodenuma. Nakon mobilizacije četvrta porcija duodenuma se može provući nadmezokolično iza gornjih mezenteričnih sudova i dovesti u desni gornji kvadrant abdomena. U ovoj tački resekcije, preparat (glava pankreasa) drži se samo meko-tkivnim mostom između uncinatnog nastavka i krvnih sudova (PV i SMA). Ovaj tkivni most je veoma bogat limfnim i nervnim elementima koji su pogodni putevi širenja karcinoma pankreasa.



**Slika 1.20** Transekcija u nivou vrata pankreasa (preuzeto iz *Cameron JL. Atlas of clinical oncology-Pancreatic cancer. BC Decker Inc, London, 2001*)

Stoga je adekvatno uklanjanje ovog tkiva, neophodno da bi se zadovoljili onkološki principi hirurškog lečenja. Pre odvajanja uncinatnog nastavka od SMA, PV/SMV se mora potpuno osloboditi od pankreasa. To podrazumeva pažljivo preparisanje i ligiranje manjih pritoka portne i gornje mezenterične vene čija povreda može biti uzrok znatnog krvarenja. Ako tumor infiltriše portnu venu, treba razmotriti mogućnost resekcije i rekonstrukcije PV u cilju postizanja R0 margina. Potom se trakcijom SMPV put medijalno, može potpuno eksponirati desni lateralni aspekt proksimalnog dela SMA što omogućava disekciju mekih tkiva uz desni zid proksimalne SMA (Slika 1.21). Imperativ je očuvanje integriteta SMA i sprečavanje njene povrede po svaku cenu jer ista može imati katastrofalne posledice po pacijenta. Uncinatni nastavak i meka tkiva uz desnu stranu SMA se moraju ukloniti ne bi li se dobila zdrava margina resekcije. To je ono što nazivamo retroperitonealna, SMA ili uncinatna margina.



To je zapravo najbolja prevencija onoga što zovemo rezidualna bolest (*left behind disease*). Kada je preparat uklonjen iz operativnog polja, hirurg treba da obeleži resekcijsku liniju na uncinatnom nastavku za detaljan patohistološki pregled. Konačni histopatološki izveštaj treba da sadrži status margine uncinatnog nastavka, dozvoljavajući time označavanje kvaliteta resekcije kao R0, R1 ili R2. Adekvatno urađena disekcija ne bi smela da pokaže R2 status ali će se R1, gotovo neizbežno, naći u 10-20% slučajeva.

**Slika 1.21** Preparisanje i ligiranje manjih pritoka portne vene i ekspozicija proksimalnog dela stabla SMA (preuzeto iz *Cameron JL. Atlas of clinical oncology-Pancreatic cancer. BC Decker Inc, London, 2001*)

Nakon resekcije, treba da usledi faza rekonstrukcije koja nema toliko značaja za ishod bolesti sa onkološke tačke gledišta ali je od velikog značaja za učestalost postoperativnih komplikacija.

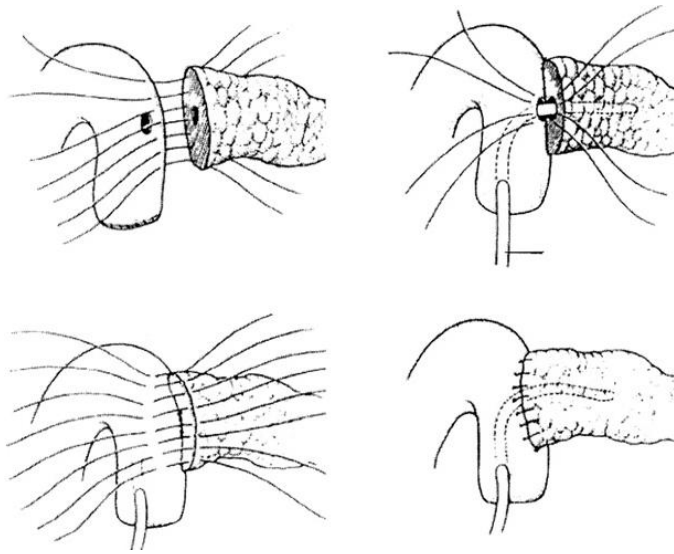
### **Pankreasna rekonstrukcija**

Postoje 4 tehnike rekonstrukcije pankreasa: pankreatikojejunostomija (PJA), *dunking* tehnika, pankreatikogastrostomija (PGA) i obliteracija pankreasnog duktusa. Totalna pankreatektomija, iako bez rizika za nastanak pankreasne fistule, gotovo je potpuno odbačena jer ne donosi nikakav benefit u onkološkom smislu a pacijenta osuđuje na doživotnu endokrinu i egzokrinu insuficijenciju. U odabiru između različitih tehnika rekonstrukcije, treba uzeti u obzir kvalitet pankreasnog tkiva (tvrd ili mek pankreas) kao i širinu pankreasnog kanala.

**Pankreatikojejunostomija** je danas najčešće korišćena tehnika. Ona podrazumeva kreiranje anastomoze između ostatka (patrljka) pankreasa i proksimalnog jejunuma i to najčešće po tipu termino-lateralne (T-L) anastomoze (Slika 1.22). Anastomoza se izvodi u dva sloja od kojih je unutrašnji delikatan i šavovima aproksimira pankreasni duktus i mukožu jejunuma. Precizno postavljanje šavova ovog sloja od najveće je važnosti a uski pankreasni duktus može zahtevati i korišćenje materijala i instrumenata za mikrohirurgiju. U ovakvim



slučajevima od koristi je i plasiranje stenta u pankreasni kanal što olakšava plasiranje šavova a postoperativno i pravilno usmeravanje pankreasnog soka do zaceljivanja anastomoze.



**Slika 1.22** PJA (T-L), *duct-to-mucosa* u dva sloja (*rad autora*)

**Invaginirajuća** (*dunking*) tehnika odnosi se na postupak invaginacije pankreasnog patrljka u lumen tankog creva. Takva „uronjena“ anastomoza najčešće se izvodi po tipu termino-terminalne (T-T) anastomoze. Ovo može biti metoda izbora pri postojanju mekog pankreasa i veoma uskog ili čak neuočljivog glavnog pankreasnog voda. Generalno, ova metoda rekonstrukcije je znatno manje zahtevna u tehničkom pogledu od prethodne.

**Pankreatikogastrostomija** predstavlja anastomozu pankreasa i želuca. Zbog topografskog odnosa želuca i pankreasa, ova anastomoza se uglavnom može kreirati bez tenzije. Ipak, debeli zid želuca predstavlja poteškoću za *duct-to-mucosa* tehniku te mnogi hirurzi preferiraju da „urone“ ceo pankreasni patrljak u zadnji zid želuca. Zbog toga se ova metoda može smatrati tipom *dunked* anastomoze.

**Obliteracija pankreasnog duktusa** bez kreiranja anastomoze, praktikuje se u nekim centrima u Evropi. Može postići šav ligaturom duktusa, okluzijom duktusa fibrinskim lepkom ili korišćenjem materijala poput gume ili Ethibloc (R)-a. Nedostatak ove tehnike je razvoj egzokrine insuficijencije sa potrebom za dugogodišnjom supstitucionom terapijom enzimima pankreasa.

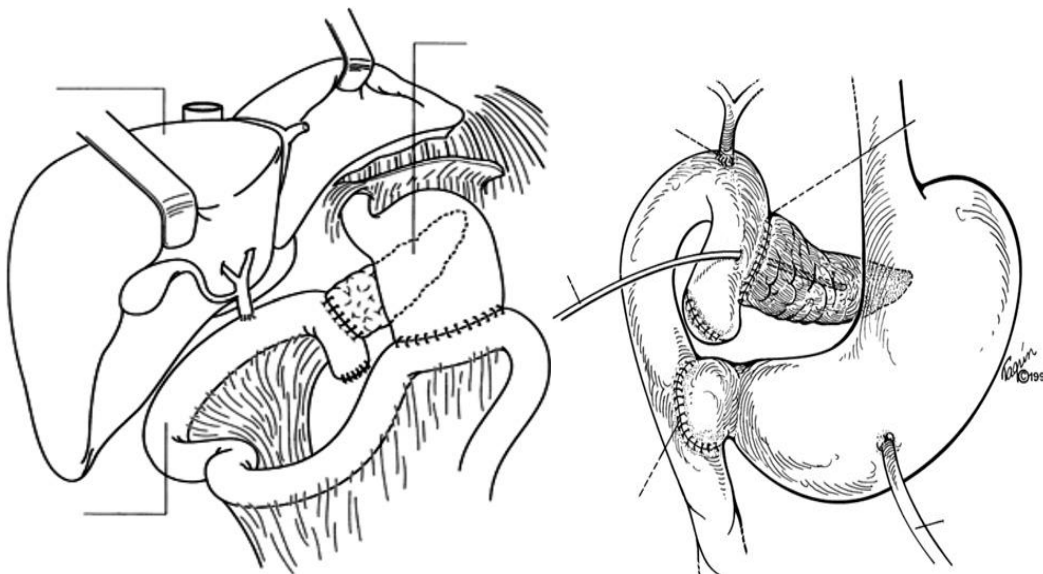
Rezultati studija govore u prilog dvoslojne pankreatikojejunoanastomoze kao zlatnog standarda sa najnižom stopom morbiditeta i pankreasnih fistula. *Dunked* tehniku i obliteraciju

(ligiranje) duktusa prati viša incidenca pankreasnih fistula i treba ih stoga koristiti u strogo selektovanim slučajevima. Pankreatikogastrostomija u dva sloja *duct-to-mucosa* tehnikom je jednako dobra alternativa pankreatikojejunostomiji. Potpuno je jasno da nisu svi pankreasi podjednako podložni nastanku postoperativne pankreasne fistule. Pankreas sa „visokim rizikom“ je onaj sa mekom ili normalnom konzistencijom tkiva na palpaciju i malim ili normalne širine pankreasnim glavnim vodom. Incidenca fistule u ovakvih pacijenata iznosi često i više od 20%. Ovakvi slučajevi zahtevaju ulaganje dodatnih napora kako bi se predupredio nastanak pankreasne fistule. Postoji nekoliko mera koje treba primeniti intraoperativno za prevenciju nastanka fistule ili smanjenje morbiditeta ukoliko do fistule ipak dođe: pažljiva manipulacija sa pankreasom, očuvanje vaskularizacije tkiva, korišćenje fibrinskog lepka, upotreba hirurških drenova, pankreasni stent, primena analoga somatostatina i „odmor“ creva/pankreeasa (totalna parenteralna nutricija-TPN) i oralna pankreasna enzimska supstitucija. Rutinska primena hirurške drenaže nakon PD, nedavno je u jednoj randomiziranoj kontrolisanoj studiji, dovedena u pitanje.<sup>260</sup> Poređene su stope postoperativnih komplikacija nakon resekcija pankreeasa među grupama sa (N1=88) ili bez (N2=91) hirurške drenaže. Iznenadujuće, rezultati su pokazali da su incidence fistula intraabdominalnih apscesa i kolekcija bile više u dreniranoj grupi, mada ne signifikantno. Autori su postavili sumnju da bi drenovi sami po sebi mogli biti uzrok ovih komplikacija. Ipak, rezultati ove studije nisu bili šire prihvaćeni i mnogo kritika je upućeno na račun njene reprezentativnosti. Na primer, stopa reoperacija u ovoj studiji koja je iznosila čak 7%, za današnje standarde je neprihvatljivo visoka. Slično tome, postoperativne interventne radiološke procedure su rađene u 10% pacijenata što je takođe neuobičajeno visok procenat. I što je najvažnije, nisu uočene značajne razlike u stopama morbiditeta, mortaliteta i dužine bolničkog lečenja između navedenih grupa. Većina pankreasnih hirurga u današnje vreme praktikuje hiruršku drenažu i nalazi je više nego korisnom u kontroli fistula kao i prevenciji reoperacija i perkutanih drenaža. U skorašnje vreme se sve više koriste fibrinski lepkovi. Inicijalno su najviše korišćeni kao tkivni adhezivi u hemostazi, zatvaranju rana i zaceljivanju anastomoza. U pankreasnoj hirurgiji, prvi izveštaji o korišćenju lepka u cilju smanjenja stope fistula, bili su optimistični.<sup>261,262</sup> Sprovedene su stoga multiple randomizirane kontrolisane studije i samo jedna od njih je pokazala benefit od korišćenja fibrinskog lepka i to nakon distalne pankreatektomije.<sup>263</sup> Studija Lillemoe-a i sar. naročito je zanimljiva jer je kohorta bila ograničena na PD u pacijenata sa visokim rizikom za nastanak pankreasne fistule (mek pankreas, uzan Wirsung) gde su očekivane stope fistula i 20-30%.<sup>264</sup> Čak i pod ovim

uslovima, značajna razlika i benefit od korišćenja lepka nisu mogli biti uočeni. Ovi rezultati učinili su da splasne prvobitni entuzijazam o upotrebi lepka u pankreasnoj hirurgiji.

**Rekonstrukcija žučnih puteva.** Distalno od pankreatikojejunostomije, kreira se heptikojejunostomija. Anastomoza se obično šije u jednom sloju, pojedinačnim resorptivnim šavovima, mada se kod širokih žučnih puteva može koristiti i produžni šav. Stentovi se retko koriste i rezervisani su samo za male i fragilne žučne vodove. Komplikacije vezane za ovu anastomozu su retke i odnose se prevashodno na fistulu, apsces ili stenozu anastomoze posle dužeg vremenskog perioda. Kako je već rečeno, preoperativno plasiranje stenta i dekompresija žuči, povezani su sa većom stopom infektivnih komplikacija nakon bilijarne rekonstrukcije.

Klasična (originalna) Whipple-ova operacija ili Kausch-Whipple-ova operacija, kako se još zove, podrazumeva antrektomiju želuca i rekonstrukciju u vidu gastrojejunostomije. Podjednako adekvatna alternativa ovom pristupu, koja je danas široko prihvaćena je pilorus-prezervirajuća pankreatikoduodenektomija ili PPDP (Traverso-Longmire) pri čemu su od resekcije pošteđeni pilorus i antrum a rekonstrukcija se postiže duodenojejunostomijom (Slika 1.23).



**Slika 1.23** Klasična DP (levo) i pilorus-prezervirajuća DP (desno) (*rad autora*)

Zagovornici klasične Whipple-ove operacije smatraju da je antrektomija u onkološkom smislu adekvatnija i da omogućava kvalitetniju i potpuniju limfadenektomiju i uklanjanje pripadajućeg vezivnog, masnog i nervnog tkiva pa time pruža i veću šansu za postizanje R0 statusa na linijama resekcije. Takođe, oni navode da ova procedura smanjuje rizik za

nastanak postoperativnog usporenog gastričnog pražnjenja (*delayed gastric emptying*-DGE). Zagovornici PPDP procedure, pak, navode da očuvanje antruma i pilorusa rezultira poboljšanjem u postoperativnoj nutriciji. Dalje, ovim je očuvano fiziološko gastrično pražnjenje, što ima za posledicu manju stopu postgastrektomijskih sindroma kao što su ubrzano gastrično pražnjenje (*gastric dumping*) i refluks gastritis. Postoje samo 2 randomizirane, kontrolisane studije u kojima su poređene klasična DP i PPDP, jedna iz Švajcarske i druga iz Holandije.<sup>266,267</sup> Generalno, obe studije su pokazale da su ove operacije podjednako adekvatne u mnogim aspektima. Sa onkološke tačke gledišta, stope R0 resekcija su bili veoma slične među grupama, a srednja dužina preživljavanja gotovo identična. Takođe, nije bilo značajne razlike u kvalitetu limfadenektomije između ove dve procedure. Tako rezultati jedne randomizirane kontrolisane studije iz SAD saopštavaju da se pri klasičnoj Whipple-ovoj operaciji, zahvaljujući distalnoj gastrektomiji, dobije u proseku svega 4 limfna nodusa više, dok su metastaze u tim limfnim nodusima su prisutne u samo 5% slučajeva.<sup>268</sup> Grupa iz Holandije nije našla značajnu razliku u trajanju operativnog zahvata, gubitku krvi, broju bolničkih dana, morbiditetu i mortalitetu između navedenih grupa. Za razliku od Holandske studije, studija iz Švajcarske je došla do rezultata koji govore u prilog PPDP i to sa statističkom značajnošću u odnosu na trajanje hirurškog zahvata, gubitka krvi i potrebom za nadoknadom iste. Ovo deluje, na prvi pogled, pomalo nelogično s obzirom da većina hirurga smatra klasičnu Whipple-ovu operaciju tehnički lakšom pa može izgledati paradoksalno činjenica da postoji značajna razlika u količini izgubljene krvi između ove dve procedure. Ovo se može objasniti time da je u njihovoj ustanovi preferirana procedura PPDP i da su hirurzi manje vični tehnicima klasične Whipple-ove operacije. Kako bilo, ni ova studija nije uspela da pokaže da su stope morbiditeta, mortaliteta i broj bolničkih dana veći u grupi u kojoj je rađena klasična Whipple-ova procedura. Nema značajne razlike ni u učestalosti DGE između dve grupe. Holandska studija našla je gotovo identične stope DGE od oko 22%. Grupa iz Švajcarske našla je DGE kod 31% pacijenata posle PPDP i kod 45% operisanih Whipple-ovom procedurom. Neke studije su došle pak, do sasvim suprotnih rezultata<sup>269</sup>. Većina hirurga ipak nalazi da je DGE češći kod pacijenata posle klasične nego nakon PPDP. Viša stopa DGE u Švajcarskoj studiji verovatno je uzrok duže hospitalizacije kod pacijenata operisanih klasičnom Whipple-ovom operacijom. Mnogi hirurzi preporučuju kreiranje Wietzel-ove gastrostomije ili *feeding* jejunostomije kao dodatnu meru za prevenciju i tretman DGE, omogućavajući time i bolji komfor za pacijenta. Evaluacija nutritivnog statusa, neizbežno podrazumeva merenje telesne težine postoperativno. Ni u pogledu postoperativne telesne težine (% telesne težine pre oboljevanja) nije bilo značajne razlike među grupama,

kako prilikom otpusta iz bolnice, tako ni posle 2 godine od operacije. Uprkos ovim rezultatima, proučavanje nutritivnog statusa kod pacijenata obolelih od raka pankreasa prilično je teško s obzirom da velika većina pacijenata umire unutar 2 godine od operacije. Treba reći da nikakva „nutritivna prednost“ PPDP u odnosu na klasičnu Whipple-ovu operaciju nije dokazana.<sup>269</sup> U zaključku možemo reći da su PPPD i Whipple-ova operacija jednako adekvatne hirurške procedure. Pozitivna margina na duodenumu je rešiv problem i kada postoji sumnja treba uraditi *ex tempore* biopsiju i u slučaju potrebe konvertovati PPDP u klasičnu DP.<sup>270</sup> Ukoliko postoji invazija želuca ili proksimalnog duodenuma, makroskopski uvećane peripilorične (infrapilorične) Ln ili ishemija sačuvanog duodenalnog *cuff*-a, PPDP je kontraindikovana. U ostalim slučajevima može se uvek uraditi PPDP i ona je danas postala standard u lečenju karcinoma glave pankreasa.

### 1.6.2 Postoperativne komplikacije

**Totalni morbiditet.** U rezultatima velikih objavljenih serija DP, stopa postoperativnog morbiditeta, kretala se od 31-47,1% a stopa mortaliteta od 1-3,9%.<sup>271-274</sup> Perioperativni mortalitet kod ove operacije danas iznosi manje od 5% u visoko specijalizovanim centrima, i to uglavnom između 2 i 3%. Ovo predstavlja izuzetno dostignuće i veliki napredak koji je ostvaren na polju hirurgije raka pankreasa u proteklih 25 godina. Uprkos relativno niskom mortalitetu, stopa morbiditeta i dalje je ostala signifikantna, krećući se u opsegu od 33 do 47%, gde u većini serija ona iznosi oko 40%. Veliki broj potencijalnih komplikacija može sa javiti nakon ovako tehnički zahtevne procedure i mnoge od njih nisu u direktnoj vezi sa samom operacijom pankreasa (kardiorespiratorne komplikacije, duboka venska tromboza/plućni embolizam, cerebrovaskularni akcidenti, urinarne infekcije i drugo). Komplikacije u vezi sa intervencijom na pankreasu (pankreasna fistula, DGE, bilijarna fistula, intraabdominalni apscesi, infekcija rane, pankreatitis, holangitis i reoperacija) kreću se od 20-30%. Prosečan broj postoperativnih bolničkih dana nakon Whipple-ove operacije iznosi 10-14 dana za nekomplikovane slučajeve, a 14-21 dan za slučajeve sa komplikacijama.<sup>273,274</sup>

**Pankreasna fistula.** Za ovu komplikaciju se slobodno može reći da je Ahilova tetiva Whipple-ove operacije. Pankreasna fistula povećava i ukupni morbiditet nakon Whipple-ove operacije, dovodeći do drugih infektivnih komplikacija (infekcija rane, apsces), odlaganja početka peroralnog unosa hrane, povećanja broja bolničkih dana i ponekad reoperacije. Treba reći da uprkos nekadašnjim stavovima, pankreasne fistule danas više nisu udružene sa

povećanom stopom mortaliteta.<sup>275</sup> U velikoj seriji od 2644 pacijenta, objavljenoj 1991. godine, analizirane su stope fistula u zavisnosti od primarne dijagnoze. Tako je nađeno da je najniža stopa fistula kod hroničnog pankreatitisa od 5%, 12% kod karcinoma pankreasa, 15% kod ampularnog karcinoma i 33% za karcinom distalnog holedoha. Definicija pankreasne fistule ostaje kontroverza i poređenje različitih rezultata može biti veoma teško. Nedavno je međunarodna grupa pankreasnih hirurga (*International Study Group for Pancreatic Fistula- ISGPF*) održala sastanak na kome je probala da formuliše jedinstvenu, za sve prihvatljivu, definiciju pankreasne fistule, a ona glasi da je pankreasna fistula nemogućnost zaceljivanja/zatvaranja pankreatikojejunoanastomoze ili parenhimalno curenje (*leak*) nevezano direktno za anastomozu koje rezultira produkcijom na dren nakon 3. postoperativnog dana uz sadržaj amilaza najmanje 3x veći od njihove normalne vrednosti u serumu. Mi smatramo, ipak, da treba uzeti u obzir i količinu tečnosti u drenu pa tako treba dodati da bi produkcija tečnosti na dren, bogate u amilazama, morala iznositi najmanje 30 ml/dan da bi se mogla okvalifikovati kao pankreasna fistula.<sup>276</sup> U velikim serijama, danas, stope fistula se kreću od 2-12%.<sup>271-273</sup> Ovi podaci govore u prilog prihvatljive stope fistula od 5-10% nakon DP u slučajevima gde je tkivo pankreasa čvrste konzistencije, a pankreasni vod širok. Ovo se ne odnosi na pacijente sa mekim pankreasom i uzanim Wirsung-ovim kanalom kod kojih se fistule javljaju i u 20-30% slučajeva. U velikoj većini slučajeva, fistule se tretiraju konzervativno. Okosnice konzervativnog tretmana su široka i adekvatna drenaža, primena analoga somatostatina i totalna parenteralna nutricija (TPN). Drenovi plasirani intraoperativno obično su dovoljni, ali ponekad može biti neophodna primena i interventno-radioloških metoda (katetera) ako su prisutne kolekcije koje se ne mogu drugačije drenirati. Snažna antibiotska terapija je neophodna mera potpore ukoliko postoje znaci infekcije. Druge mere, kao što su supstitucija pankreasnim enzimima u cilju „poštede pankreasa“, se nisu pokazale uvek korisnim. Primena analoga somatostatina u prevenciji i terapiji postoperativnih pankreasnih fistula, detaljno je i opsežno ispitivana u brojnim randomiziranim, kontrolisanim studijama.<sup>277-282</sup> Kao što je poznato sintetički analozi somatostatina inhibiraju sekretorne funkcije pankreasa. Inicijalno, kliničke studije su sprovedene u Evropi i njihovi rezultati su jasno potvrdili njihovu efikasnost u prevenciji nastanka fistula kao i smanjenju stope postoperativnog morbiditeta. Skorašnje studije iz SAD, imale su poteškoće da ponove ovakve rezultate. Ipak, skorašnja meta-analiza svih randomiziranih, kontrolisanih studija o efikasnosti sintetičkih analoga somatostatina koja je uključivala 1918 pacijenata, definitivno je pokazala i dokazala njihovu efikasnost u smanjenju ukupnog morbiditeta i komplikacija vezanih za pankreas.<sup>283</sup> Ipak, ovo se ne odnosi i na smanjenje stope mortaliteta. Uprkos

adekvatnom konzervativnom tretmanu, kod nekih pacijenata ne dolazi do poboljšanja stanja i oni se klinički mogu dalje komplikovati i pogoršavati. Kada se iscrpu sve mere konzervativnog tretmana, indikovana je reoperacija. Kod pacijenata sa protrahovanom i nekontrolisanom pankreasnom fistulom, česta su masivna krvarenja kao posledica rupture pseudoaneurizme a. gastroduodenalis ili totalne dehiscencije PJA i životno ugrožavajuća sepsa. Reoperacija obično podrazumeva lavažu i dodavanje šavova (*repair*) na mesto curenja uz peripankreasnu drenažu. Druge opcije su konverzija PJA u PGA ili konverzija u *Roux-en-Y* PJA, a u slučaju masivnog krvarenja i sepse, totalna pankreatektomija može biti životno spasavajuća. Stopa reoperacija varira od 10-55%.<sup>284,285</sup> Cullen i sar. objavili su da je kod 15% njihovih pacijenata rađena hirurška reintervencija od čega je kod 6% urađena totalizacija pankreatektomije a 8% je nakon relaparotomije umrlo zbog komplikacija vezanih direktno za pankreasnu fistulu.<sup>286</sup> U studiji Oussoultzoglou i sar., 52,9% pacijenata sa fistulom je zahtevalo reoperaciju u grupi sa PJA sa mortalitetom od 22,2% dok je u grupi sa PGA, broj reoperisanih pacijenata bio znatno manji.<sup>284</sup> Smatra se da totalizacija pankreatektomije može spasiti oko 50% pacijenata.<sup>287</sup>

**Odloženo gastrično pražnjenje** (*delayed gastric emptying-DGE*). Pokazano je da se DGE nakon Whipple-ove operacije, javlja kod 7-16% operisanih. U mnogim velikim serijama, DGE je najčešća komplikacija nakon DP. Kao i u slučaju pankreasne fistule, opšte prihvaćena definicija DGE nije dugo postojala. Danas je prihvaćena jedinstvena definicija DGE i ona podrazumeva povraćanje duže od 3 dana zaredom nakon 5. postoperativnog dana, zbog čega je NG-sonda držana duže od 10 dana nakon operacije, a refluks sadržaja na sondu bio veći od 200 ml/dan. Objašnjenja etiopatogeneze DGE su različita. Neki autori tvrde da je ono posledica uklanjanja duodenalnog *pace-maker*-a tokom DP. Drugi smatraju da je DGE znak prisustva neke druge intraabdominalne komplikacije, kao što je apsces ili fistula.<sup>288</sup> U svakom slučaju, DGE produžava bolničko lečenje i izlaže pacijenta potencijalnim komplikacijama TPN-a. Pravi uzrok i mehanizam nastanka ove komplikacije do danas nije poznat. Kada se utvrdi da postoji DGE, tretman je složen i multidisciplinaran. Uobičajeno se smatra da je stopa DGE veća nakon klasične Whipple-ove nego PPDP operacije. Neke studije, kao na primer studija Jimeneza i sar. su pokazale sasvim suprotne rezultate.<sup>269</sup> Dekompresija želuca je imperativ kod pacijenata sa čestim povraćanjem, prevenirajući aspiraciju želudačnog sadržaja i omogućavajući veći komfor za pacijenta. Često je samo duže ostavljanje NG-sonde dovoljno da se funkcija digestivnog trakta oporavi. Prokinetici su takođe od koristi u tretmanu DGE i metoklopramid spada u prvu liniju terapije za lečenje ove

komplikacije. Drugi važan agens je eritromicin, agonist motilina. U randomiziranoj kontrolisanoj studiji je pokazano da eritromicin znatno snižava stopu DGE nakon DP, i to sa 30 na 19%.<sup>289</sup> DGE se takođe, može javiti kao posledica mehaničkog suženja GJA ili DJA. Neki hirurzi su našli da intraoperativna dilatacija pilorusa i duodenuma tokom PPDP može smanjiti stopu DGE.<sup>290</sup> Endoskopska dilatacija stenoze anastomoze se može izvesti postoperativno, fluoroskopski kontrolisanim balon kateterom. DGE ima direktan uticaj na postoperativni nutritivni status. Slaba nutricija može dovesti do brojnih komplikacija, naročito sa uticajem na zaceljivanje i imuni status. Stoga je adekvatni kalorijski unos od prvorazrednog značaja. Kad god je to moguće, prednost treba dati enteralnom unosu u odnosu na TPN, zbog bolje kalorijske apsorpcije i bioraspoloživosti. Enteralni unos zahteva plasiranje nazojejunalnog ili gastrojejunalnog tubusa. Ovaj poslednji se može profilaktički postavljati kod starijih pacijenata u cilju bržeg oporavka i otpusta iz bolnice.<sup>291</sup> Na kraju, rezistentni DGE može zahtevati TPN. Savremene TPN formule uključuju suplementaciju lipidima, što se pokazalo efikasnim u održavanju adekvatnog nutritivnog balansa. Uvođenje TPN se mora raditi veoma pažljivo kako bi se izbegle udružene komplikacije. Danas je upotreba periferno plasiranog, centralnog katetera, znatno smanjila incidencu komplikacija kao što je pneumotoraks. Vođenje računa o asepticnosti instrumenata i postupka od neprocenjivog je značaja za prevenciju sepse. DGE se gotovo uvek može rešiti konzervativno mada je nekada potrebno i nekoliko nedelja da se stanje digestivnog trakta normalizuje. Reoperacija je veoma retko potrebna.

**Krvarenje.** Vodeći uzrok hitne reoperacije je postoperativno krvarenje koje se javlja kod 5-16% pacijenata nakon DP i udruženo je sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta.<sup>292-294</sup> Krvarenje se može javiti kao rano, koje se javlja unutar 24 časa od operacije i najčešće je posledica neadekvatne hemostaze, i odloženo, koje se javlja nakon više od 24 časa od operacije, kada je najčešće u vezi sa curenjem sa PJA i posledičnom erozijom krvnih sudova.

**Rano postoperativno krvarenje.** Kao što smo već rekli, rano postoperativno krvarenje, najčešće je posledica neadekvatne hemostaze pri prvoj operaciji i može se podeliti na ekstraluminalno (u trbušnu duplju) i intraluminalno (u gastrointestinalni trakt). Različite tehničke manjkavosti u radu mogu biti uzrok ranog postoperativnog krvarenja, bez obzira na njegovo mesto, kao što su veliki razmak između susednih šavova na anastomozi (>3-4 mm), inkompletni transfiksacioni šavovi ili spad ligatura. Treba imati u vidu postoperativno popuštanje vazospazma malih krvnih sudova koji predstavljaju potencijalno, prikriveno mesto krvarenja. Najbolji način prevencije ranog postoperativnog krvarenja je dobra



operativna tehnika i besprekorna hemostaza. Popuštanje vazospazma malih krvnih sudova na resekcionoj površini pankreasa, udaljenost između susednih veća od 3-4 mm i loša anatomski apozicija slojeva sa neuključivanjem submukoze jejunuma ili želuca u šavnu liniju, mogu biti uzrok ranog postoperativnog krvarenja sa šavnih anastomotskih linija PJA ili PGA. Stres ulkus i erozije želuca treba inhibirati peroperativnom administracijom inhibitora protonske pumpe. Dalje, veliki krvni sudovi poput gastroduodenalne arterije i donje pankreatikoduodenalne arterije se moraju sigurno podvezati šavnim ligaturama. Treba rutinski pregledati regiju oko gornjih mezenteričnih sudova i portne vene odakle je pankreas odvojen pre započinjanja kreiranja PJA. Takođe, treba obratiti pažnju na oblast ispod mezenteričnih sudova, odakle se duodenojejunalna fleksura mobilise i resecira, zbog mogućeg krvarenja iz sudova koji direktno komuniciraju sa gornjim mezenteričnim sudovima i proksimalnim jejunalnim mezenterijumom. To je zato što jejunalna vijuga, dovedena u desni gornji kvadrant abdomena kroz mezokolon radi kreiranja anastomoze, otežava inspekciju ovih zona kada je kreirana PJA. U jednoj velikoj seriji novijeg datuma, od oktobra 2001. do marta 2005. godine, 458 pacijenata je podvrgnuto DP. Osam pacijenata (1,7%) je relaparotomirano zbog ranog postoperativnog krvarenja sa anastomoze. U grupi reoperisanih nije bilo umrlih.<sup>295</sup>

**Odloženo postoperativno krvarenje.** Ovaj tip postoperativnog krvarenja je teško definisati jer su različiti autori tokom godina koristili različite definicije. Neki odloženim krvarenjem smatraju krvarenje nastalo od petog,<sup>296-298</sup> a drugi krvarenje nastalo najranije sedmog postoperativnog dana.<sup>299-301</sup> Danas je većina autora saglasna da se odloženo postoperativno krvarenje definiše kao krvarenje nastalo posle 24 časa od hirurškog zahvata.<sup>300</sup> Ovo krvarenje je često masivno i životno ugrožavajuće, naročito kada nastaje kao posledica erozije disekcijom „ogoljenih“ krvnih sudova pod dejstvom pankreasnog soka kod dehiscencije ili curenja sa PJA. Dalje, nema konsenzusa o tome šta se može označiti kao masivno krvarenje. Mi smo prihvatili stav da su to pacijenti koji su imali pad Hgb veći od 20 g/L sa hemodinamskom nestabilnošću, kao i pacijenti koji zahtevaju više od 2 jedinice transfuzije krvi.<sup>297</sup> Drugi autori definišu masivno krvarenje kao krvarenje koje zahteva najmanje 4-6 jedinica transfuzije krvi za 24 časa<sup>302</sup>. Ipak, sve definicije i autori se slažu da je ovo teška i često životno ugrožavajuća komplikacija sa značajnom stopom mortaliteta za razliku od ranog postoperativnog krvarenja. U različitim serijama incidenca krvarenja nakon DP kreće se od 2-12%.<sup>303-306</sup> U ovim studijama, incidence ranog i odloženog postoperativnog krvarenja najčešće nisu razmatrane zasebno. Choi i sar. imali su incidencu od 4,4% odloženog

krvarenja nakon DP na seriji od 500 pacijenata, definišući odloženo krvarenje kao krvarenje nastalo od 5. dana operacije, a da je pri tome dato više od 2 jedinice transfuzije.<sup>307</sup> Druga velika serija iz SAD je na 218 pacijenata kojima je urađena DP, prijavila ukupnu stopu krvarenja od 20,2% od čega su 9% činila odložena krvarenja u koja su svrstana sva krvarenja nastala posle 24 časa od operacije. U skorašnjoj multicentričnoj studiji iz Holandije,<sup>306</sup> incidenca odloženog krvarenja iznosila je od 2,3 do 3,2%. Uočljivo je da je poslednjih godina prisutna tendencija pada učestalosti odloženih krvarenja, verovatno zbog bolje kontrole pankreasne fistule i sepse kao komplikacije DP-a. Izvor odloženog krvarenja mogu biti erodirane „ogoljene“ peripankreatične arterije, patrljak pankreasa, disrupcije šavne linije, marginalne ulceracije, erozije želuca i zidovi apscesnih šupljina. Pseudoaneurizme kao posledice erozije zida velikih arterijskih krvnih sudova, najčešće gastroduodenalne i hepatične arterije mogu takođe biti uzrok odloženog masivnog krvarenja. Odloženo krvarenje nakon DP klasično se povezuje sa pankreasnom fistulom. Enzimi pankreasnog soka koji curi (naročito elastaze), bivaju aktivirani i dovode do slabljenja zida okolnih arterija kao i nagrizanja ligatura. Proboj arterijskog zida obično nije veliki i zbog bliskog odnosa sa okolnim strukturama, može se formirati pseudoaneurizma koja u bilo kom trenutku može dati masivno krvarenje sa mogućnošću iskrvarenja. Ovo inicijalno (*sentinel*) krvarenje je malo po količini i obično spontano prestaje, i najčešće prethodi velikom krvarenju nakon nekoliko časova do više dana. Uobičajena mesta takve vrste krvarenja su patrljak GDA, hepatične arterije, SMA i lijenalna arterija i njene grane. Postoji nekoliko faktora rizika na nastanak odloženog krvarenja nakon DP, i to su stepen žutice (poremećaji koagulacionog statusa), ekstenzivna limfonodalna disekcija („ogoljene“ arterije), mek pankreas (veća produkcija pankreasnog soka), PJA (PGA ne aktivira pankreasni sok), pankreasna fistula, bilijarna fistula i intraabdominalne kolekcije i apscesi. Mere za zbrinjavanje odloženog postoperativnog krvarenja su opšte, dobro poznate i specifične koje uključuju inicijalno endoskopiju i sklerozaciju ukoliko se identifikuje mesto krvarenja, i mere koje se inače primenjuju kod krvarenja iz GIT-a (NG-sonda i lavaža, inhibitori protonske pumpe i somatostatin). Intraabdominalno krvarenje treba potvrditi angiografijom i CT (ako je potrebno) i ono se može rešavati transarterijskom intervencijom ili hirurģijom. U transarterijske intervencije spadaju transarterijska embolizacija i alternativne interventne tehnike za pseudoaneurizme. Transarterijska embolizacija je, u selektiranim serijama bila efikasna u 63 do 85%.<sup>300-305</sup> Najviše uspeha se postiglo sa tretiranjem pseudoaneurizmi. Velika većina ovih krvarenja i danas se definitivno rešava hirurģkim putem. Hirurģski zahvat pruža dvostruku mogućnost, a to su kontrola krvarenja i kontrola sepse. Indikacije za hirurģsku reintervenciju su masivno

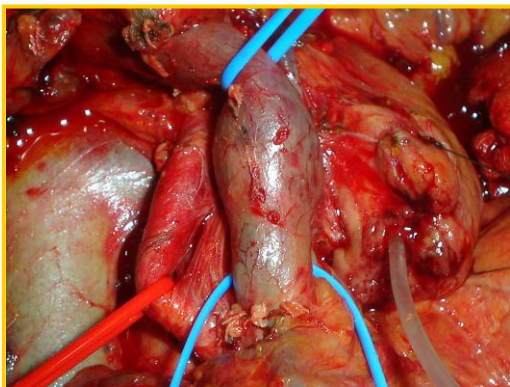
krvarenje i signifikantna intraabdominalna sepsa povezana sa krvarenjem. Osnovni hirurški principi su hemostaza i široka drenaža. Ukoliko je prisutna totalna dehiscencija PJA, imamo sledeće mogućnosti: resuturu, dezanastomozu sa zatvaranjem vijuge jejunuma i obezbeđivanjem drenaže pankreasnog kanala i totalizaciju pankreatektomije. Odloženo krvarenje nakon DP udruženo je sa visokim stopama mortaliteta, i to od 15 do 56%.<sup>292-300</sup> Evidentno je da je krvarenje važan prediktor prognoze i mortaliteta u pacijenata sa pankreasnom fistulom. Uzroci smrti najčešće su masivna hemoragija sa iskrvarenjem, septikemija i MOF, kao i jetrina insuficijencija.

### 1.6.3 Ekstenzivna radikalna hirurgija u lečenju karcinoma pankreasa

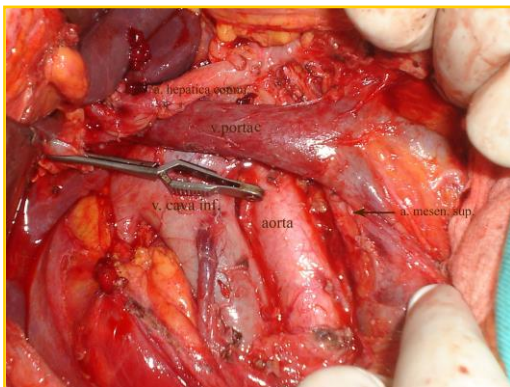
Danas se zna da je hirurško lečenje raka pankreasa jedino koje može značajno produžiti preživljavanje. Nedavno završena randomizirana, multicentrična studija definitivno je potvrdila superiornost hirurškog lečenja u odnosu na druge modalitete lečenja. Ranije smo već rekli da srednje preživljavanje nakon resekcije iznosi 14,3 meseci, a pacijenti koji se ne podvrgnu hirurškom lečenju umiru unutar 5 meseci od trenutka postavljanja dijagnoze.<sup>308</sup> Karcinom glave pankreasa je načešći periampularni karcinom i čini oko 60% svih tumora koji nastaju u ovoj anatomskej regiji. Slede, po opadajućoj učestalosti, karcinom Vater-ove ampule, karcinom distalnog hloedoha i karcinom duodenuma. Dok je kod karcinoma glave pankreasa 5-godišnje preživljavanje oko 25% u najvećim specijalizovanim centrima,<sup>309-311</sup> za adenokarcinom duodenuma ono u pojedinim serijama iznosi i preko 80%. Veće 5-godišnje preživljavanje kod karcinoma glave pankreasa, više od 40%, zapaženo je samo u pacijenata bez metastaza u Ln kojih je u vreme postavljanja dijagnoze veoma malo.<sup>312</sup> U jednoj studiji je pokazano da čak do 75% pacijenata koji su u stadijumu I bolesti, mogu imati mikrometastaze bar u jednoj Ln u vreme operacije. S druge strane, stopa recidiva ovog karcinoma je ekstremno visoka i iznosi preko 80%. Zbog svega navedenog, jasno je da je R0 resekcija najvažniji pojedinačni faktor u determinisanju dugoročnog ishoda kod pacijenata sa karcinomom glave pankreasa.<sup>313</sup> Zato su proteklih decenija činjeni veliki i brojni napori u smislu povećanja stepena radikalnosti DP, ne bi li se obezbedile *tumor-free* hirurške margine odnosno R0 resekcijski status. Tako su razvijene tehnike ekstenzivne radikalne resekcije karcinoma pankreasa koje uključuju ekstenzivnu limfonodalnu disekciju (ELND), resekciju portne i mezenterične vene, multivisceralne resekcije pa čak i arterijske resekcije.

**Ekstenzivna limfadenektomija.** Cela ideja ekstenzivne limfadenektomije zasniva se na činjenici da se metastaze u limfnim nodusima mogu javiti i izvan polja standardne

resekcije.<sup>314</sup> Čak i kod malih karcinoma, paraaortalne Ln, između truncus-a coelicus-a i ishodišta SMA, često sadrže metastaze. Zato su Nagakawa i sar. savetovali da ove Ln treba uklanjati *en bloc* pri radikalnoj resekciji.<sup>315</sup> Ova ideja je začela čitav jedan pokret među japanskim hirurzima koji su sa velikim entuzijazmom prihvatili ideju ekstenzivne limfadenektomije. Nekoliko grupa je objavilo slične stope morbiditeta i mortaliteta, ali i bolje preživljavanje nakon ekstenzivnih procedura u poređenju sa standardnom DP.<sup>316</sup> Ipak, ovo su sve bile retrospektivne, nerandomizirane studije. Na slikama 1.24 i 1.25 prikazane su faze ekstenzivne limfadenektomije tokom duodenopankreatektomije zbog karcinoma glave pankreasa.



**Slika 1.24** Trakcija stabla PV put medijalno da bi se prikazalo ishodište SMA  
(*arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju*)



**Slika 1.25** Retroperitonealna komponenta ekstenzivne limfonodalne disekcije  
(*arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju*)

Šta zapravo podrazumeva „ekstenzivna limfadenektomija“, dugo je bilo predmet debate među hirurzima, najviše zbog različite i neujednačene terminologije u literaturi. U pokušaju objektivizacije ovog problema veliki doporinos je dala konsenzus konferencija o hirurškom lečenju pankreasnog karcinoma, održana u *Castelfranco-Veneto*, Italija, 1998. godine.<sup>317</sup> Na

ovom sastanku standardizovane su definicije različitih stepena limfadenektomije, odnosno resekcije, koristeći pravila JPS o označavanju Ln koje treba ukloniti tokom različitih procedura. Tako su ustanovljena tri stepena radikalnosti za DP i to su **standardna, radikalna i ekstenzivna radikalna procedura** u zavisnosti od grupa Ln i okolnih tkivno-vaskularnih struktura koje bivaju uklonjene tokom resekcije. Za karcinome tela i repa, procedure su označene kao **standardna i radikalna**. Smatralo se da će ova standardizacija hirurških procedura, omogućiti lakše poređenje rezultata različitih centara u svetu.

Između 1988. i 1999., objavljeno je 8 retrospektivnih studija koje su se bavile stepenom ekstenzivnosti limfadenektomije kod DP.<sup>318-324</sup> Podaci o preživljavanju su vrlo heterogeni uz neznatne razlike u stopama morbiditeta i mortaliteta. Svega 2 studije su obrađivale i stope morbiditeta,<sup>319,320</sup> a ostalih 5 samo stope perioperativnog mortaliteta.<sup>318-324</sup> Nakon objavljenih rezultata studija Ishikawa-e<sup>316</sup> i Manabe-a,<sup>318</sup> koji su bili zagovornici ekstenzivnih DP-a, ekstenzivna limfonodalna disekcija postala je trend među japanskim hirurzima krajem 80-tih i 90-tih godina. U ovim studijama, stope preživljavanja bile su značajno više u grupama pacijenata kod kojih su rađene ekstenzivne limfadenektomije. Interesantno je da je u ovim grupama pacijenata bilo onih sa višegodišnjim preživljavanjem, dok od onih sa standardnom limfadenektomijom niko ili gotovo niko nije preživeo 5 godina od operacije.<sup>317-319</sup> Treba reći da je totalna pankreatektomija bila hirurška procedura kod znatnog broja pacijenata, što je moglo imati uticaja na ishod lečenja. Ipak, najveće retrospektivne studije koje su zajedno obuhvatile 1330 pacijenata, nisu uspele da ponove ove rezultate.<sup>321,322</sup> 1- i 3-godišnje preživljavanje su bili vrlo slični u grupama sa standardnom odnosno ekstenzivnom Ln disekcijom, dok stope morbiditeta i mortaliteta nisu prikazane. Studija Kawarade i sar.<sup>319</sup> bila je jedina u kojoj su rezultati bili slični kao u studijama Ishikawa-e i Manabe-a. Ipak, treba reći da su pacijenti operisani standardnom procedurom, operisani u periodu između 1976. i 1981. dok su ekstenzivne limfadenektomije rađene od 1981. do 1993. Stoga ova razlika u rezultatima u korist ELND može biti posledica jednostavno bolje i unapređene hirurške tehnike i postoperativnog monitoringa. Dakle, iz rezultata ovih retrospektivnih studija se ne može zaključiti da ELND nudi značajan benefit u smislu preživljavanja pacijenata operisanih zbog karcinoma glave pankreasa.

Šest prospektivnih, nerandomiziranih studija se takođe bavilo ovim problemom.<sup>320-326</sup> Prospektivna studija Henne-Brunsa i sar.,<sup>327</sup> na primer, nije pokazala značajnu razliku u stopama mortaliteta niti dugoročnom preživljavanju između grupa sa standardnom (SLND) i ekstenzivnom limfonodalnom disekcijom (ELND). Štaviše, uočen je trend ka boljem ishodu

u grupi sa standardnom limfadenektomijom. Ovo je možda stoga što je ekstenzivna limfadenektomija rađena kod pacijenata sa tumorima u uznapredovalom stadijumu bolesti. Dalje, ekstenzivna limfadenektomija je udružena sa višom stopom komplikacija u smislu teških dijareja u ranom postoperativnom periodu. Gazzaniga i sar. su, u studiji iz 2001. pokazali da su stope morbiditeta, mortaliteta i dugogodišnjeg preživljavanja, gotovo iste nakon standardne odnosno ekstenzivne limfadenektomije.<sup>328</sup> Studije Popiela-e i sar. i Capussotti-ja i sar., takođe su potvrdile rezultate prethodnih studija u smislu poređenja standardnih i ekstenzivnih procedura. Treba reći da je kod pacijenata sa N0-statusom, ekstenzivna limfadenektomija značajno poboljšala 5-godišnje preživljavanje. Očekivano, broj uklonjenih Ln, bio je značajno veći u grupama sa ekstenzivnom limfadenektomijom.

Do sada je sprovedeno 4 randomizirane, kontrolisane studije i to u centrima koji se nalaze na 3 različita kontinenta. Prva studija, Pedrazzolja i sar.,<sup>329</sup> nije pokazala značajnu razliku među grupama sa standardnom i ekstenzivnom limfadenektomijom u pogledu morbiditeta, mortaliteta i preživljavanja. Standardna limfadenektomija je uključivala uklanjanje Ln prednje i zadnje pankreatikoduodenalne grupe, peripilorično, uz holedoh i duž gornjeg i donjeg dela glave i tela pankreasa. Kod ekstenzivnih procedura, uklanjani su i Ln duž prednje strane aorte i paraaortalno, gornje i donje mezenterične arterije te oko celijačnog stabla. Zanimljivo je da je retrospektivna analiza po grupama, pokazala značajno duže preživljavanje kod pacijenata sa N0-statusom kojima je urađena ekstenzivna procedura. Ovaj rezultat i studija su od tada bili predmet polemike i kontroverzi i to naročito zbog male razlike u broju uklonjenih Ln između grupa (13,3 vs. 19,8).

Najveća studija po ovom pitanju, koja je uključila 294 pacijenata, objavljena je 2002.<sup>268</sup> a rezultati dopunjeni 2005. od strane Yeo-a i sar. Preliminarni rezultati ove studije objavljeni su 1999. Pacijenti su randomizirani u 2 grupe, sa standardnom i ekstenzivnom procedurom, nakon što je intraoperativno potvrđena tumor-negativna margina. Treba reći da je ova studija uključivala pacijente sa periampularnim neoplazmama, te da su samo oko 57% bili karcinomi pankreasa. PPDP urađena je kod 86% pacijenata koji su podvrgnuti standardnoj limfadenektomiji, dok je u grupi sa ekstenzivnom limfadenektomijom uglavnom rađena klasična DP. Stopa mortaliteta i preživljavanje ostali su gotovo nepromenjeni bez obzira na tip hirurške procedure, ali je zato stopa morbiditeta bila znatno viša u grupi sa ekstenzivnom limfonodalnom disekcijom (29% vs 43%;  $p < 0,01$ ), u prvom redu zbog veće učestalosti DGE i pankreasnih fistula. Zaključeno je da ekstenzivna limfadenektomija ne produžava preživljavanje, ali povećava stopu morbiditeta posle operacije.

Skorašnje studije sprovedene od strane Farnella i sar.<sup>330</sup> sa *Mayo Clinic* i Nimura-e i sar.<sup>331</sup> iz Japana, podržale su rezultate ovih studija. *Mayo Clinic* studija obuhvatila je 79 pacijenata podeljenih u dve grupe, 40 sa standardnom i 39 sa ekstenzivnom limfadenektomijom. Ekstenzivna limfadenektomija sa sobom je, očekivano, nosila znatno veći broj uklonjenih Ln (36 vs 15), dok su stope morbiditeta i mortaliteta bile slične. Nije zapažena značajna razlika u 1-, 3- i 5-godišnjem preživljavanju među grupama. Treba reći da su 4 meseca nakon operacije dijareje znatno učestale a kontrola pražnjenja creva i fizički status pacijenata bili lošiji u grupi sa ELND. U svojoj multicentričnoj studiji, Nimura i sar. došli su do sličnih rezultata sa sličnim stopama mortaliteta i preživljavanja među grupama, ali znatno većim morbiditetom koji se uglavnom odnosio na teške dijareje u oko 48% pacijenata.<sup>331</sup> Broj uklonjenih Ln varira među različitim studijama, ne samo između dve poređene procedure već i u okviru iste među različitim autorima. Tako su Nimura i sar., pri svojim ELND uklanjali gotovo 2 puta više Ln nego Pedrazzoli-jeva grupa pri istoj operaciji što ne pokazuje samo razlike u hirurškoj tehnici već i u patohistološkim izveštajima.

U zaključku možemo reći da nijedna randomizirana kontrolisana studija, izuzev retrospektivne analize podgrupa u studiji Pedrazzoli-ja, nije uspela da pokaže benefit u preživljavanju od ekstenzivne limfadenektomije, dok je stopa morbiditeta (dijareja i DGE) imala tendenciju rasta kod ovih procedura. Kako Yeo, tako i Farnell u svojim studijama ističu lošiji kvalitet života kod pacijenata nakon ekstenzivnih procedura i to najviše zbog postoperativnih dijareja sa posledičnim nastankom malnutricije. Stope morbiditeta i mortaliteta kod ELND su, u najboljem slučaju, približne onim kod standardnih operacija.

**Resekcija krvnih sudova.** Pre 30 godina, Fortner je došao do zaključka da bi povećanje radikalnosti resekcionih procedura moglo rezultirati produženim preživljavanjem, naročito kod onih tumora koji pokazuju invaziju PV ili SMV te da u tom slučaju treba raditi *en bloc* resekciju zahvaćenih krvnih sudova.<sup>332</sup> Randomizirana evaluacija ovakih slučajeva je dosta teška i jasno je da među hirurzima postoje različite interpretacije onoga što nazivamo adherentnim odnosno infiltrativnim rastom tumora. Do danas nije sprovedena randomizirana studija koja bi rešila ovaj problem.

Skorašnja meta-analiza analizirala je 52 rada sa ukupno 6333 pacijenata koji su podvrgnuti resekciji zbog karcinoma pankreasa, od kojih je kod 1646 (26%) urađena sinhrono i PV/SMV resekcija.<sup>333</sup> Srednji broj resekcija po publikaciji iznosio je 82 od čega je kod 23 radjena i PV/SMV resekcija. Procenat PV/SMV resekcija po publikaciji iznosio je od 2 do 77% što

govori o različitosti hirurškog pristupa lečenju raka pankreasa u različitim ustanovama. U ovom pregledu, informacije o operacijama bile su dostupne u 39 studija (1334 pacijenata). Operacije su uključivale duodenopankreatektomiju (71%), totalnu pankreatektomiju (24%), subtotalnu pankreatektomiju (3%) i distalnu pankreatektomiju (2%). Srednje vreme trajanja operacije je bilo 513 min (168-1740 min), srednji gubitak krvi 1750 ml (300-2600 ml) a srednje vreme trajanja okluzije PV je iznosilo 20 min (7-302 min). Perioperativni mortalitet bio je 5,9% (0-33%), a postoperativni morbiditet 42% (9-78%). Invazija PV otkrivena je u 64% slučajeva sa resekcijom PV/SMV, varirajući od 3 do 86% u različitim serijama. Od pacijenata sa PV/SMV resekcijom, metastaze u Ln bile su prisutne u 67% slučajeva. Preživljavanje je iznosilo u proseku 13 meseci (1-109 meseci) nakon PV/SMV resekcije. 1-, 3- i 5-godišnje preživljavanje u grupi od 1351 pacijenta, podvrgnutih PV/SMV resekciji, bilo je 50%, 18% i 8%, respektivno. Rezultate ove studije treba uzeti sa rezervom iz najmanje dva razloga. Prvo, rezultati studija uključenih u pregled su objavljeni tokom proteklih 25 godina za koje vreme su operativna tehnika, postoperativna nega i adjuvantna terapija zabeležili značajan napredak, i drugo, značajne varijacije u vrednostima parametara ishoda su posledica nehomogenosti podataka iz različitih serija.

U zaključku treba reći da resekciju PV/SMV treba raditi ako je to uslov da se postigne R0 resekcija, pogotovu što su stope mortaliteta, morbiditeta i dugogodišnjeg preživljavanja gotovo iste kao kod pacijenata bez venske resekcije.<sup>334-338</sup> Štaviše, dugogodišnje preživljavanje kod pacijenata sa PV/SMV resekcijom je superiorno u odnosu na pacijente koji su podvrgnuti palijativnoj proceduri. Novije studije su pokazale da ekstenzivne resekcije sa resekcijama PV/SMV, definitivno poboljšavaju dugogodišnje preživljavanje. Dubina invazije zida krvnog suda je važan faktor prognoze bolesti, odnosno dugoročnog preživljavanja. Poznato je da, histološki dokazana, tumorska invazija mišićnog sloja zida krvnog suda predstavlja negativan prognostički faktor i da ovi pacijenti umiru najkasnije unutar 2 godine od operacije. Za razliku od ovoga, tumorska invazija arterija je opšte prihvaćeni kriterijum za neresektabilnost. Nekoliko studija je objavljeno o resekcijama i rekonstrukcijama visceralnih arterija tokom resekcija zbog karcinoma pankreasa.<sup>339-342</sup> U jednoj novijoj studiji kod 15% pacijenata kojima je rađena resekcija PV/SMV, urađena je i arterijska resekcija i to zajedničke hepatične arterije u 50%, gornje mezenterične arterije (SMA) u 20% i celijačnog stabla kod 10%.<sup>335</sup> Adherentnost tumora za arterije ne mora značiti i invaziju zida. Zidovi arterija ostaju pošteđeni znatno duže od venskih. Iako je resekcije SMA, celijačnog stabla ili hepatičnih arterija tehnički moguće uraditi, za sada nema nikakvih



pokazatelja da ove procedure mogu doneti bilo kakav benefit u dugogodišnjem preživljavanju. Naprotiv, čak i u specijalizovanim centrima, stope morbiditeta i mortaliteta kod ovih procedura su i dalje vrlo visoke. Zbog svega navedenog, resekcije arterija se mogu smatrati individualnim i eksperimentalnim pristupom i ne mogu se preporučiti niti smatrati delom standardne hirurške procedure.

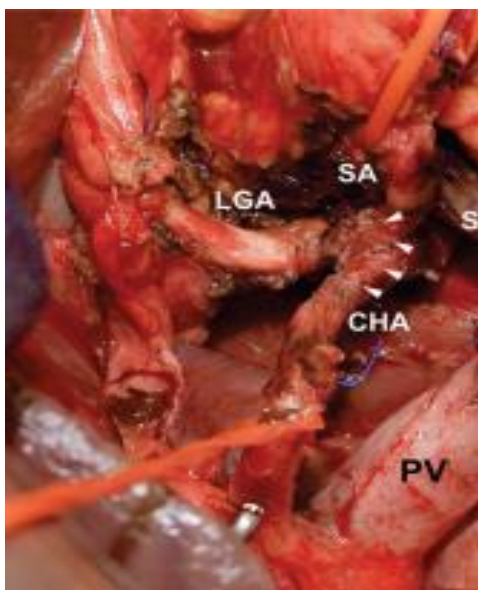
**Multivisceralne resekcije.** Oko 35% pacijenata se prezentuje sa lokalno uznapredovalom bolešću i zahvaćenošću okolnih organa i struktura. Više studija do sada bavilo se pitanjem da li *en bloc* resekcije, u kontinuitetu zahvaćenih organa, donose bilo kakav benefit u preživljavanju.<sup>343,344</sup> Skorašnje publikacije pokazale su da se one mogu izvoditi na sasvim bezbedan način, odnosno sa sličnom stopom morbiditeta (35%) i mortaliteta (3%) kao i standardne resekcije.<sup>343</sup> I dok je srednje vreme trajanja operacije duže zbog ekstenzivnosti resekcije koja može obuhvatati mezokolon, kolon, nadubreg, jetru i želudac, gubitak krvi i vreme postoperativnog ležanja u bolnici ne moraju biti veći nego kod standardne procedure. Glavni cilj je, kao i uvek, postizanje R0 resekcije kao najvažnijeg faktora dugoročnog preživljavanja. Stopa 5-godišnjeg preživljavanja je oko 16% a srednja dužina preživljavanja iznosi 26 meseci što je znatno više u poređenju sa 6-9 meseci kod pacijenata kojima nije rađena resekcija.<sup>345</sup> Tumori repa i tela pankreasa češće zahtevaju ekstenzivnu, multiorgansku resekciju, i to prvenstveno zato što se kasnije otkrivaju. Srednje preživljavanje u ovih pacijenata bilo je 15,9 meseci, a 5- i 10-godišnje preživljavanje iznosilo je 22% odnosno 18%.<sup>344</sup> U zaključku se može reći da pacijenti podvrgnuti ekstenzivnoj resekciji zbog PDAC, imaju slične stope dugogodišnjeg preživljavanja kao i oni sa standardnom. Štaviše, oni imaju bolje stope preživljavanja u odnosu na pacijente koji nisu resecirani ili su smatrani neresektabilnim. Stoga se može reći da multivisceralne, ekstenzivne resekcije imaju opravdanja.

**Resekcije udaljenih metastaza.** Nekoliko studija je objavljeno u protekloj deceniji na temu resekcije udaljenih metastaza, uglavnom jetrinih.<sup>346,347</sup> Takada i sar. su pre 10 godina pokazali da svi pacijenti sa kombinovanom resekcijom pankreasa i metastaza u jetri, umiru unutar godinu dana i da nema poboljšanja u ishodu lečenja u odnosu na palijativnu hiruršku intervenciju.<sup>348</sup> U jednoj studiji, novijeg datuma, evaluirano je 29 pacijenata kojima su resecirane metastaze. Srednje preživljavanje iznosilo je svega 11,8 meseci za one sa metastazama u jetri i 12,9 meseci kod pacijenata sa peritonealnim metastazama.<sup>347</sup> Zbog svega navedenog, resekcije jetrinih i peritonealnih metastaza se ne mogu preporučiti i ostaju apsolutna kontraindikacija za radikalni hirurški zahvat.

#### 1.6.4 Palijativna duodenopankreatektomija

Palijativna DP-a podrazumeva uklanjanje najvećeg dela tumorske mase (*debulking*) uz makroskopski vidljiv i „namerno“ ostavljen deo tumora (R2). Kako je status margina glavni faktor preživljavanja nakon operacije, ranije je smatrano je da palijativne resekcije nemaju nikakvog opravdanja. Sa stanovišta savremenih onkoloških i dijagnostičkih opcija, palijativna DP se ne može smatrati niti opravdanom niti besmislenom. Transekcija pankreasa određuje „tačku bez povratka“ hirurške intervencije. Kod većine pacijenata, dijagnoza lokalne neresektabilnosti postavlja se pre toga. Ipak, kod jednog broja pacijenata, neresektabilnost je determinisana statusom retroperitonealne margine koji se može u potpunosti odrediti tek nakon kompletiranja resekcije. Stoga je retroperitonealno tkivo uz SMA najčešće uzrok mikro- ili makroskopske pozitivnosti margine. U ovoj „mračnoj rupi“, hirurg mora da donese ključnu odluku na osnovu intraoperativnog, imidžing nalaza i sopstvenog iskustva, da li se upustiti u pokušaj kurativne resekcije ili odustati od iste. Uz najnovije dijagnostičke metode (MDCT, intraoperativni US) i tretiranje ovakvih pacijenata u *high-volume* centrima od strane iskusnog hirurškog tima, ništa od gore navedenog i dalje ne može dati negativnu prognostičku vrednost iznad 95% kada je u pitanju peripankreasna zahvaćenost krvnih sudova.<sup>349,350</sup> Stoga, palijativne resekcije se događaju i one su realnost. Istina, minuciozna hirurška tehnika može konvertovati R2 u R1 resekciju. Ovakav pokušaj ima smisla jer se ne radi sa primarnom intencijom redukcije tumora, već sa očekivanjem postizanja R0 statusa pri čemu treba imati u vidu čestu precenjenost vaskularne zahvaćenosti usled peritumorske fibroze i peritumorske inflamacije. Lu i sar. predložili su CT-kriterijume za vaskularnu invaziju, zasnovane na kontinuitetu cirkumference zida krvnog suda prema tumoru. Prema njima, zahvaćenost više od pola cirkumference označava neresektabilnost sa senzitivnošću od 84% i specifičnošću do 98% u poređenju sa intraoperativnim nalazom kao standardom.<sup>351</sup> Ipak, skorašnje studije su pokazale da se ovo prvenstveno odnosi na venske sudove dok kod arterijskih, tačnost ovih kriterijuma pada na 60%. Ovo je stoga što različite patološke promene oko i u arterijama (perivaskularna fibroza, aterosklerotične promene, neointimalna hiperplazija ili trombi) mogu na CT biti pogrešno shvaćene kao tumorska invazija. Kompleksnost problema kao što je procena resektabilnosti lezija, postizanje R0 statusa, lokoregionalna uznapredovalost bolesti i visok procenat recidiva, pokazali su da PDAC nije samo hirurška već i sistemska bolest koja se može razmatrati samo u svetlu multimodalnog terapijskog pristupa.

Suprotno dominantnom stavu da je status resekcionijskih margina glavni faktor preživljavanja, Geer i Brennan<sup>352</sup> su izneli tvrdnju da niti adjuvantna terapija, niti status resekcionijskih margina nemaju značajnog uticaja na dugogodišnje preživljavanje. Neoptolemos i sar. su takođe pokazali da status margina postaje važan nezavisni prognostički faktor samo kada se gradus tumora (T) i N-status izvuku iz Cox-ovog regresionog modela za izračunavanje relativnog rizika od smrtnog ishoda.<sup>353</sup> Intrigantna ali teško dokaziva hipoteza je da je R1 status kod reseciranih PDAC u korelaciji sa biološkim fenotipom tumora.<sup>352</sup> Iz toga se može zaključiti da tumori sa manje agresivnim biološkim fenotipom mogu imati benefit od R1 resekcije, dok kod agresivnijih tipova tumora to nije slučaj. U literaturi postoje 2 velike studije iz 90-tih koje se bave značajem palijativnih DP kod pacijenata sa PDAC. U prvoj studiji, Reinders i sar.<sup>354</sup> poredili su makroskopski radikalnu DP sa mikroskopski pozitivnim marginama (R1 resekcija, N1=36) sa lokalno uznapredovalim ne-metastatskim tumorima kod kojih je urađen biliodigestivni i gastrični *bypass* (N2=24). U drugoj studiji Lillemoe i sar. poredili su 64 pacijenta sa R1/R2 resekcijom i 62 pacijenta koji su se ispostavili kao neresektabilni zbog lokalno uznapredovale bolesti bez udaljenih metastaza, od koji je 54 dobilo biliodigestivni i gastrični *bypass*.<sup>355</sup> Reinders i sar. zaključili su da je uprkos nešto većoj stopi morbiditeta i mortaliteta u grupi sa resekcijom, dvogodišnje preživljavanje nakon R1 resekcije (24%) značajno duže nego nakon palijativne procedure (2%). U studiji Lillemoe-a i sar. takođe je pokazano da, iako pacijenti podvrgnuti resekciji leže duže u bolnici od onih sa *bypass* procedurama, ukupno preživljavanje reseciranih je značajno duže od onih pacijenata sa palijativnom hirurškom procedurom (medijana 12 vs 9 meseci). Skorašnje studije su takođe pokazale prednost R1 resekcije u odnosu na palijaciju.<sup>356</sup> Palijativna DP se generalno smatra uzaludnom i neopravdanom procedurom i uglavnom se ne radi planirano. Ipak, i uz primenu najsavremenijih dijagnostičkih procedura, ona se ne može izbjeći kod oko 10% pacijenata. U takvoj situaciji, R2 resekcija se može konvertovati u R1 (Slika 1.26).



**Slika 1.26** Celijačno stablo sa pozitivnom marginom na zajedničkoj hepatici arteriji (arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju)

Iako nije *evidence-based* procedura, palijativna DP se može raditi u visoko specijalizovanim ustanovama kao deo kliničkih studija i istraživanja. U svakom slučaju, radikalni pristup ima opravdanja jer pokušaj resekcije, kao što je mnogo puta do sada zaključeno, predstavlja jedinu šansu za izlečenje za jedne i najbolju moguću palijaciju za druge pacijente.

### **1.6.5 Bypass hirurgija za uznapredovali rak glave pankreasa**

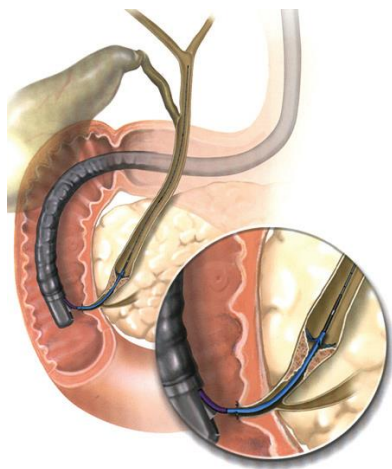
Danas se zna da su manje od 20% pacijenata sa rakom pankreasa kandidati sa resekciju od čega se tek kod manje od 10% može očekivati R0 resekcija.<sup>357,358</sup> Stoga je razumljivo da je ukupno 5-godišnje preživljavanje kod raka pankreasa manje od 5%.<sup>359</sup> Ako potencijalno kurabilna resekcija nije opcija, pacijentu je neophodan palijativni tretman sa ciljem da se simptomi bolesti ublaže ili preveniraju a u cilju postizanja boljeg kvaliteta života. Očekivana dužina preživljavanja u ovakvim slučajevima je manja od godinu dana, sa srednjim preživljavanjem kod većine pacijenata od 4-6 meseci. Kod pacijenata sa neresektabilnom bolešću koji su kandidati za palijativni tretman treba insistirati na dobijanju tačne patohistološke dijagnoze. Palijativni tretman se sprovodi sa ciljem da se ublaže ili uklone 2 glavna simptoma bolesti: opstruktivna žutica i duodenalna opstrukcija. Kako je preživljavanje kod ovakvih pacijenata unapred limitirano, treba uzeti u obzir morbiditet nakon hirurške intervencije i dužinu postoperativnog oporavka te dobro proceniti potencijalni benefit od ove procedure u takvim slučajevima. Najčešća su 2 scenarija: prvi, pacijent može biti eksplorisan sa intencijom pokušaja radikalne procedure ali se tumor može pokazati neresektabilnim usled

prisustva udaljenih metastaza (jetra, peritoneum) ili lokalne uznapredovalosti tumora, i drugi gde neresektabilnost može biti dokazana preoperativno, ali se smatra da je indikovana palijativna hirurška intervencija usled postojanja navedenih simptoma. Jedno od ključnih pitanja je da li treba raditi profilaktički palijativnu hiruršku proceduru. Ako se za to odluči, treba definisati rizik za nastanak simptoma u skoroj budućnosti. U prethodnom poglavlju videli smo da neki autori savetuju čak i palijativnu resekciju u cilju uklanjanja simptoma, ali i mogućeg benefita u preživljavanju pacijenata. Ipak, uvek treba imati na umu da je poboljšanje kvaliteta života, glavni cilj svakog palijativnog tretmana.

**Simptomi.** Kako je već rečeno, simptomi koje treba ukloniti palijativnom procedurom su bilijarna i duodenalna opstrukcija. Bilijarna opstrukcija se uvek javlja kod pacijenata sa karcinomom glave i vrata pankreasa. Štaviše, to je prvi znak bolesti u većine bolesnika. Kod karcinoma tela i repa, bilijarna opstrukcija je retko uzrok javljanja lekaru, dok se kasnije tokom bolesti može pojaviti. Pacijenti sa opstruktivnim ikterusom imaju često i mučninu, malapsorpciju, anoreksiju i pruritus. Bilijarna opstrukcija oštećuje i funkciju jetre, te može dovesti i do posledične jetrine insuficijencije ukoliko se ne ukloni na vreme. Mučnina i povraćanje su česti simptomi kod pacijenata sa rakom pankreasa, ali ne tako često zbog opstrukcije duodenuma već uglavnom zbog infiltracije retroperitonealnog autonomnog nervnog plexusa što dovodi do disfunkcije želuca. Manje od 5% pacijenata će se prezentovati inicijalno sa simptomima opstrukcije duodenuma. Smatra se da će 10-30% pacijenata sa uznapredovalom bolešću razviti simptome kao posledicu prave *gastric outlet* opstrukcije. Sarr i Cameron su objavili da 13% pacijenata kojima se ne uradi inicijalno GEA, zahtevaju kasnije gastričnu dekompresiju dok će oko 10-20% pacijenata umreti sa simptomima duodenalne opstrukcije.<sup>360</sup> U mnogim studijama je pokazano da oko 17-21% pacijenata biva podvrgnuto novoj hirurškoj intervenciji radi izvodjenja „sekundarnog” gastričnog *bypass*-a.<sup>361,362</sup> Drugi pak tvrde da samo 2% pacijenata, neresektabilnih pri stejdžing laparoskopiji, zahteva kasnije hirurški *bypass*.

**Bilijarna dekompresija.** Postoji nekoliko opcija za rešavanje bilijarne opstrukcije kod pacijenata sa neresektabilnim karcinomom glave pankreasa: plasiranje stenta ili endoproteze putem ERCP, PTBD ili PTC (perkutana transhepatična holangiografija/drenaža), plasiranje nazobilijarne sonde i hirurški *bypass*. Tretman treba odabrati individualno imajući u vidu šta je najbolje za svakog pacijenta. Prva transpapilarna drenaža uvedena endoskopskim putem zbog bilijarne opstrukcije, urađena je 1980. godine.<sup>363</sup> Endoskopska bilijarna dekompresija

uspešna je u više od 90% slučajeva sa prihvatljivom stopom morbiditeta i mortaliteta.<sup>364</sup> (Slika 1.27)



**Slika 1.27** Plasiranje plastičnog stenta (ERCP) kroz stenozu uzokovanu malignim procesom (preuzeto iz *Pisters J. Pancreatic Cancer. Springer, 2002*)

Glavni nedostatak plastičnih endoproteza je taj što se moraju menjati na 3-6 meseci uz izvođenje nove endoskopske procedure. Alternativa je plasiranje metalnih stentova takođe endoskopskim putem koji imaju duži vek trajanja.<sup>365</sup> Transhepatični put za bilijarnu dekompresiju opisan je prvi put 1974.<sup>366</sup> Koristeći katetere za kombinovanu spoljno-unutrašnju drenažu, moguće je osigurati drenažu žuči u digestivni trakt i izbeći spoljne gubitke žuči. Ipak, endoskopska dekompresija ostaje i dalje metod izbora što je potvrđeno i randomiziranom studijom<sup>367</sup>, dok je transhepatični put rezervisan za one pacijente kod kojih se endoskopska drenaža nije mogla uraditi.<sup>365</sup> Najstarija opcija za rešavanje bilijarne opstrukcije je hirurška *bypass* procedura, inicijalno kreirana tako da anastomozira žučnu kesu i kolon.<sup>368</sup> Prvu holecisto-jejuno anastomozu uradio je ruski hirurg Monastyrski 1887. kod pacijenta sa metastatskim periampularnim karcinomom.<sup>369</sup> Prvu anastomozu holedoha i duodenuma opisao je Sprengel 1891.,<sup>370</sup> a prvu hepatikojejunostomiju uradio je Dahl 1909.<sup>371</sup> godine, dok su brojni autori kasnije objavljivali različite modifikacije ove procedure.<sup>372</sup>

**Hirurška tehnika.** Za bilijarnu dekompresiju na raspoloaganju stoje sledeće procedure: hepatikojejunostomija, holedohojejunostomija, holecistojejunostomija i holedohoduodenostomija.

**Holecistojejunostomija** je brza i laka opcija za postizanje bilijarne dekompresije, ali je poznato da nije pouzdana u smislu dugoročnog rešenja bilijarne opstrukcije u poređenju sa

drugim *bypass* tehnikama. Oko 8-11% pacijenata kojima je urađena holecistojejunostomija postaće ponovo ikterični, što se kod onih sa holedohojejunostomijom dešava u svega 0-3% slučajeva.<sup>360,363</sup> U jednoj skorašnjoj kohortnoj studiji analizirano je 1919 pacijenata kojima je urađen hirurški bilio-digestivni *bypass* zbog karcinoma pankreasa.<sup>373</sup> Pokazalo se da pacijenti kojima je urađena holecistojejunostomija imaju 4,4 puta veću verovatnoću da će biti još jednom operisani iz istog razloga i 2,9 puta veću verovatnoću da kasnije dobiju neku bilijarnu intervenciju u odnosu na pacijente kojima je urađena anastomoza sa glavnim žučnim vodom. Uzrok nepouzdanosti ove vrste anastomoze, gledano dugoročno, je najverovatnije okluzija ušća d. cysticus-a rastućom tumorskom masom. U jednoj zanimljivoj studiji, Tarnasky i saradnici su kod 218 pacijenata sa bilijarnom opstrukcijom uradili ERCP i našli da je samo kod 22 pacijenta ušće d.cysticus-a udaljeno bar 1 cm od gornje ivice opstrukcije.<sup>374</sup> Zbog svega navedenog, holecistojejunostomija se ne može preporučiti kao primarni metod bilijarne dekompresije i treba da ostane rezervisana za strogo selektirane slučajeve, kao na primer očekivano kratko preživljavanje ili postojanje varikoziteta holedoha usled portne hipertenzije.

**Holedohoduodenostomija.** Ova anastomoza ima dva nedostatka i to potencijalno brzo nastajuću kompresiju anastomoze od strane rastućeg tumora koji je veoma blizu kao i refluks crevnog sadržaja u bilijarno stablo i posledične holangitise. Ipak, zagovornici ove tehnike ne prijavljuju to kao tehnički problem i nedostatak.<sup>375,376</sup>

**Hepatikojejunostomija ili holedohojejunostomija** su trenutno najzastupljenije metode za bilijarnu dekompresiju. Latero-terminalna ili termino-lateralna anastomoza se kreiraju sa vijugom jejunuma izolovanom po metodi *Roux-en-Y* i oslobođenom dovoljno da se bez tenzije može dovesti kroz mezokolon transversum u nadmezokolični sprat i anastomozirati sa hepato-holedohom. Na ovaj način tok crevnog sadržaja se ne dovodi u kontakt sa bilijarnim stablom, što je značajna prednost u odnosu na holedoho-duodenoanastomozu. Treba reći još da se, ukoliko je ceo hepatoduodenalni ligament invadiran tumorskom masom, dekompresija može postići i kreiranjem anastomoze jejunuma sa žučnim vodom za III odnosno IV segment jetre.<sup>377</sup> Tehnički je bilijarni *bypass* moguće izvesti i laparoskopskim putem. Do sada su najčešće rađene laparoskopske holecistojejunostomoze<sup>378,379</sup> ali ovo treba uzeti sa rezervom zbog svih gore navedenih nedostataka ovog tipa *bypass*-a.<sup>380</sup> Nekoliko radova je objavljeno na temu laparoskopske hepatikojejunostomije odnosno holedohoduodenostomije.<sup>381-383</sup>

**Hirurška vs nehirurška bilijarna dekompresija.** Više studija do sada se bavilo ovim problemom. Smith i sar.<sup>384</sup> randomizirali su pacijente sa malignom distalnom bilijarnom opstrukcijom na grupu sa hirurškim *bypass*-om (N1=101) i grupu sa endoskopskim stentovanjem (N2=100). Bilijarna dekompresija je sa uspehom postignuta kod 92 pacijenta u svakoj grupi. Od operisanih pacijenata, kod 36 je urađena holedohoduodeno-, kod 30 holecistojejuno- i kod 28 holedohojejunostomija. Od njih 92, kod 45 pacijenata urađena je i GEA na istoj operaciji. U endoskopski tretiranih pacijenata, kod 95 stentovanje je bilo uspešno: 64 iz prvog pokušaja, 22 iz drugog i 9 iz trećeg. Kombinovani perkutano-endoskopski pristup zahtevalo je 19 pacijenata. Endoskopski tretirani pacijenti imali su bolji kratkoročni ishod u odnosu na hirurške, sa manjim za proceduru vezanim mortalitetom (3% vs 14%), manjom stopom ozbiljnih komplikacija (11% vs 29%) i kraćim srednjim vremenom ostanka u bolnici (20 vs 26 dana). Iako ukupno srednje preživljavanje nije bilo značajno različito među grupama (hirurška 26 nedelja vs. stentovana 21 nedelja), nova pojava ikterusa uočena je kod 36 stentovanih i kod samo 2 hirurški tretirana pacijenta. U 17% stentovanih i 7% hirurški tretiranih došlo je do razvoja duodenalne opstrukcije. Može se zaključiti da endoskopski pristup ima prednosti u smislu manje stope kratkoročnih komplikacija, ali je dugoročno manje pouzdan od hirurškog tretmana.

Andersen i sar.,<sup>385</sup> analizirali su 50 pacijenata u sličnoj randomiziranoj studiji. Od toga je kod njih 25 urađen hirurški *bypass* a druga polovina je endoskopski tretirana. Nije bilo razlike u stopi preživljavanja, komplikacija niti dužini ležanja u bolnici nakon intervencije. Bornman i sar.<sup>386</sup> poredili su hirurški bilijarni *bypass* sa transhepatičkim pristupom za bilijarnu dekompresiju (PTBD) sa po 25 pacijenata u svakoj grupi. Tehnički je procedura bila zadovoljavajuće izvedena kod 21 pacijenta u PTBD grupi i kod 19 pacijenata tretiranih hirurški (od čega je kod njih 15 kreirana i GEA). Nije bilo značajne razlike u stopi komplikacija (PTBD grupa 28% a hirurška grupa 32%), 30-dnevnom mortalitetu i ukupnom vremenu preživljavanja (PTBD grupa 19 nedelja a hirurška grupa 15 nedelja). Inicijalni hospitalni boravak bio je kraći kod endoskopski stentovane grupe (18 vs 24 dana), ali ako se uzme u obzir češća readmisija u bolnicu stentovanih u odnosu na hirurške pacijente, ta se razlika gubi. Treba naglasiti da se kod 38% pacijenata iz PTBD grupe ponovo razvio ikterus, dok se u hirurškoj grupi on javio ponovo kod 16%. Možemo zaključiti da ne-hirurški pristupi imaju prednost u smislu *short-term* ishoda. S druge strane, ovi pacijenti zahtevaju češće readmisije u bolnicu (zapušavanje stenta, relaps žutice), što je znatno ređe kod hirurških procedura. Danas se hirurške *bypass* procedure mogu izvoditi sa velikom sigurnošću odnosno



minimalnim mortalitetom i prihvatljivim morbiditetom. Može se reći da što duže pacijent živi, imaće veći benefit od hirurškog *bypass*-a. Inicijalni troškovi lečenja kod hirurških procedura su veći, ali dugoročno gledano ovaj nedostatak se gubi.

Taylor i sar.,<sup>387</sup> uradili su meta-analizu gore pomenutih studija. Pokazano je da endoskopski stentovani pacijenti imaju i do 7 puta veću verovatnoću da će biti podvrgnuti novim intervencijama u poređenju sa hirurški tretiranim bolesnicima. Nema značajne razlike u stopi komplikacija niti preživljavanja. Treba naglasiti da u ovim studijama nije rađena adekvatna procena kvaliteta života i da su korišćeni samo plastični ali ne i metalni stentovi, koji su dugoročno gledano efikasniji i pouzdaniji. Definitivan stav se tako ne može formirati na osnovu ovih studija. Hirurški *bypass* je metod izbora za pacijente sa niskim operativnim rizikom i relativno dugim očekivanim preživljavanjem (preko 6 meseci).<sup>388</sup> Da bi se donela ovakva odluka treba sa velikom verovatnoćom proceniti koliko će pacijent još živeti, što je prilično težak i nezahvalan posao. Nekoliko studija se bavilo prognozom u smislu dužine preživljavanja bolesnika sa neresektabilnim rakom pankreasa. Loše opšte stanje, odmakla životna dob, muški pol, prisustvo udaljenih metastaza, bol, gubitak telesne težine, veličina tumora i laboratorijski parametri kao što je povišeni CRP, neki su od faktora koji su udruženi sa lošijom prognozom. Uprkos ovim parametrima, klinička procena ostaje nezamenljiva u razmatranju opcija za svakog pacijenta individualno. Zna se da starost pacijenta nije kontraindikacija za palijativnu hirurgiju, koja se može raditi bezbedno i kod starijih pacijenata.<sup>389</sup> Na kraju, razvoj i napredak adjuvantne terapije može produžiti život ovakvim pacijentima.<sup>390</sup>

Posebna situacija nastaje kada se pacijent zbog karcinoma pankreasa laparotomira ali se ispostavi da je tumor neresektabilan. Tada se nameće pitanje da li raditi hirurški *bypass* i da li to i koliko doprinosi morbiditetu i mortalitetu u odnosu na prostu eksplorativnu laparotomiju. Nema randomiziranih studija koje bi dale odgovor na ovo pitanje, ali se sa sigurnošću može reći da hepatiko-holedohojunostomija može biti urađena na siguran način bez značajnog povećanja stope mortaliteta ili dužine hospitalnog postoperativnog oporavka.

**Gastrična dekompresija.** Postoji nekoliko mogućnosti za rešavanje opstrukcije izlaznog dela želuca i duodenuma, uključujući plasiranje NG sonde, izvođenje perkutane gastrostome sa nemerljivim negativnim uticajem na kvalitet života i nutritivnu potporu pacijenta. Relativno nova nehirurška metoda je implantacija metalnog stenta u duodenum.<sup>391</sup> Retrospektivne studije pokazuju da stentovanje duodenuma u cilju premošćavanja mesta

opstrukcije može biti dobra alternativa hirurškom *bypass*-u.<sup>392</sup> Više od 400 slučajeva stentovanja duodenuma zbog opstrukcije završnog dela želuca i duodenuma do sada je objavljeno sa tehničkom uspešnošću od preko 90%.<sup>393</sup> U proseku 15 nedelja nakon plasiranja stenta, oko 10% stentova se zapuši, dok se migracija stenta dešava u oko 3% slučajeva. Ipak, dugoročni rezultati još uvek nisu dostupni zbog ograničene dužine života ovih pacijenata. Stoga, gastrojejunostomija ostaje i dalje metod izbora u rešavanju opstrukcije gastroduodenuma. Prve GEA uradjene su 1881. od strane Wolflera i Woslera. Dok su oni radili antekoličnu GEA, Courvoisier je izveo prvi retrokoličnu GEA 1883., mada pacijent nije preživeo operaciju. Viktor von Hacker prvi je uspešno uradio retrokoličnu GEA 1885. godine.

**Hirurška tehnika.** Vrednost GEA i potencijalni benefit od ove anastomoze bila je predmet debate decenijama što najbolje ilustruje tvrdnja Pribram-a iz 1923. godine da je gastrojejunostomija bolest a ne operacija. Visoke stope morbiditeta (5-41%) i mortaliteta (11-33%) su bile objavljene u nekim studijama u prošlosti.<sup>394</sup> Stoga su mnogi smatrali da ne treba raditi profilaktičku GEA.<sup>395</sup> Neki su čak savetovali da u cilju rešavanja opstrukcije gastroduodenuma treba raditi palijativnu antrektomiju sa antekoličnom rekonstrukcijom radi poboljšanja gastričnog pražnjenja.<sup>396</sup> Od tada su se ipak, rezultati gastrojejunostomije znatno poboljšali. Trenutno, najčešće korišćena tehnika je latero-lateralna gastrojejunostomija. Još uvek postoji neslaganje oko toga da li GEA treba formirati ante- ili retrokolično. Antekolični put ima teoretsku prednost u većoj udaljenosti od tumora. Jedan od glavnih problema kod ove procedure je postoperativno usporeno gastrično pražnjenje (DGE). U jednoj nerandomiziranoj studiji, ovu komplikaciju imalo je oko 17% pacijenata sa antekoličnom i samo 6% pacijenata sa retrokoličnom anastomozom.<sup>397</sup> Nije suvišno reći da u cilju izbegavanja postoperativnih komplikacija, gastrojejunostomiju treba raditi pažljivo sa uvažavanjem tehničkih pojedinosti. Izoperistaltička retrokolična gastrojejunostomija na mestu najniže tačke antruma, pokazala se kao metoda izbora (Slika 1.28). GEA se može kreirati i laparoskopski i to uglavnom antekolično.



**Slika 1.28** Izoperistaltička retrokolična gastrojejunostomija  
(arhiva Klinike za digestivnu hirurgiju)

**Hirurška gastrička dekompresija vs nekreiranje GEA.** Dve randomizirane studije<sup>397,398</sup> su sprovedene sa ciljem procene vrednosti profilaktičke gastrojejunostomije kada se bolest proglašuje neresektabilnom tokom eksploracije. Lillemoe i sar.<sup>397</sup> randomizirali su 87 pacijenata kojima je urađena profilaktička retrokolična GEA, odnosno kojima nije urađen hirurški gastrički *bypass*. Pacijenti za koje je smatrano da su u visokom riziku za razvoj opstrukcije gastroduodenuma nisu bili uključeni u ovu studiju. Kod oko 80% pacijenata je kreirana i hepatikojejunostomija. Totalno operativno vreme bilo je naravno duže u *bypass* grupi nego u kontrolnoj (254 vs 209 min), tako da se može zaključiti da gastrojejunostomija pružava u proseku vreme trajanja operacije za oko 45 min. Gubitak krvi i potreba za nadoknadom krvnih derivata bili su slični među grupama. Incidenca postoperativnog DGE bila je oko 2% u obe grupe. Postoperativni morbiditet i mortalitet i dužina boravka u bolnici bili su slični među grupama, sa stopama komplikacija oko 32% odnosno 33% i dužinom postoperativnog hospitalnog boravka od 8,5 i 8 dana u grupi sa GEA i grupi bez *bypass* procedure. Srednje preživljavanje bilo je takođe slično među grupama i iznosilo oko 8,3 meseci, ali značajno više pacijenata u grupi bez *bypass*-a je razvilo kasnu opstrukciju gastroduodenuma u poređenju sa grupom sa GEA (19% vs 0%), i to u proseku oko 2 meseca nakon operacije. Zaključak autora bio je da retrokoličnu gastrojejunostomiju treba izvoditi rutinski u pacijenata kod kojih se na operaciji konstatuje neresektabilni karcinom periampularne regije. U studiji Van Heeka i sar.<sup>399</sup> 65 pacijenata za koje se intraoperativno ispostavilo da imaju neresektabilan periampularni karcinom uključeno je u randomiziranu studiju i podeljeno u dve grupe. Jednoj grupi pacijenata je rađena GEA i HJA, a drugoj grupi samo HJA. Rezultati i zaključci bili su vrlo slični onima iz studije Lillemoe-a i sar. Ista grupa objavila je longitudinalnu analizu

kvaliteta života nakon dvostruke *bypass* procedure. Pokazano je da se ukupni kvalitet života vraća na nivo pre operacije oko 3 meseca nakon hirurškog zahvata, ali zato ponovo opada u poslednjih 8 nedelja pre smrtnog ishoda.

## **1.7 NEOADJUVANTNA TERAPIJA ZA GRANIČNO (*BORDERLINE*) RESEKTABILNE TUMORE**

Neočekivani intraoperativni nalaz lokalno uznapredovale ili granično resektabilne bolesti i danas je, uprkos najsavremenijim imidžing dijagnostičkim metodama, relativno čest događaj u svakodnevnoj hirurškoj praksi. I mada neki preoperativni dijagnostički parametri kao i intraoperativni indirektni znaci mogu ukazati na neresektabilnost zbog lokalne uznapredovalosti i invazije okolnih tkivnih, u prvom redu vaskularnih struktura, definitivna ocena statusa lokalne resektabilnosti može se dati tek nakon transekcije pankreasa i uvida u stanje gornje mezenterične arterije. Ovo je, naravno, tačka bez povratka (*point of no return*) operacije i jedina opcija tada je kompletiranje DP čak i ako se tumor ne može ni na koji način ukloniti u celini (R1). Status margina je kritična determinanta kvaliteta resekcije. Tkivo desno od proksimalnih 3-4 cm SMA, naziva se SMA margina, retroperitonealna margina ili uncinatna margina. I dok se pankreasna, kao i linija resekcije na glavnom žučnom vodu, mogu reresecirati sve dok *ex tempore* pregled ne pokaže R0 status margina, SMA (retroperitonealna) margina ne može se doresecirati, jer resekcija gornje mezenterične arterije nije prihvaćena kao standardna procedura među hirurzima. Stoga je najčešće pozitivna margina nakon DP upravo retroperitonealna margina. Jasno je da se ovakve R1 resekcije nekada ne mogu izbeći. Čak i uz najminuciozniju hiruršku tehniku i ekstenzivnu disekciju tkiva oko SMA, i do 20% resekcija za koje se prvobitno smatralo da su kurabilne pokazaće se da su R1. Ipak, u većini slučajeva je moguće a i poželjno izbeći R2 resekciju u prvom redu tačnom interpretacijom preoperativnog MDCT nalaza. R2 resekcije nemaju nikakav benefit u preživljavanju za pacijenta, a nose sa sobom značajan postoperativni morbiditet, te ih treba po svaku cenu izbeći. Razlikovanje stadijuma I/II od stadijuma III (lokalno uznapredovala bolest) bolesti može biti teško u pojedinim slučajevima i za ovakve tumore rezervisan je termin granično ili *borderline* resektabilni. Nedavno su usvojeni CT-kriterijumi za definisanje granično resektabilne bolesti.<sup>400</sup>

**Stejdžing i CT-kriterijumi za definisanje granične resektabilnosti karcinoma pankreasa.** Važno je napomenuti da CT treba raditi pre eventualnog plasiranja bilijarnog stenta putem ERCP zbog moguće pojave pankreatitisa kao komplikacije procedure, što može

otežati evaluaciju odnosa tumor-krvni sudovi i onemogućiti tačan stejdžing bolesti. Glavni nedostatak CT je ograničena senzitivnost za male jetrene i peritonealne metastaze.<sup>401,402</sup> Ovo može biti neprijatno iznenađenje pri operaciji pacijenata koji su preoperativno smatrani resektabilnim što je slučaj kod oko 20% pacijenata.<sup>403</sup>

**CT-kriterijumi za definisanje potencijalno resektabilnih tumora** uključuju odsustvo tumorske ekstenzije na SMA, celijačni trunkus i zajedničku hepaticnu arteriju, kao i konfluens vene porte i vene mezenterike superior (SM-PV). Shodno tome, lokalno uznapredovala neresektabilna bolest je ona gde postoji invazija celijačnog trunkusa i/ili zajedničke hepaticne arterije, invazija SMA ili SM-PV konfluensa. Termini koji se koriste da opišu stepen invazije zida krvnog suda su *encasement*, kojim se označava zahvaćenost zida krvnog suda tumorom na više od 180° njegove cirkumference, i *abutment* gde je zahvaćenost cirkumference zida krvnog suda manja od 180°. Danas prihvaćeni kriterijumi *MD Anderson Cancer Center*-a za definisanje granične resektabilnosti karcinoma glave i tela pankreasa su: 1) *encasement* kratkog segmenta hepaticne arterije bez involviranosti celijačnog trunkusa, koja se može resecirati i rekonstruisati, 2) *abutment* SMA ili 3) okluzija kratkog segmenta SMV, PV ili SMPV konfluensa sa normalnim SMV ispod i normalnim PV iznad tumorom zahvaćenog dela koji će omogućiti vaskularnu rekonstrukciju. Ovi kriterijumi za razliku od kriterijuma NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ne uključuju invaziju kolona i/ili mezokolona. Važno je reći da su pacijenti sa potencijalno resektabilnim karcinomima glave pankreasa pod visokim rizikom da dobiju R1 resekciju ukoliko se leče samo hirurški. Stoga je kod njih neophodan multimodalni pristup koji obično uključuje sistemsku preoperativnu hemoradioterapiju. Treba reći da nije samo stepen zahvaćenosti zida krvnog suda važan za određivanje resektabilnosti već i izgled okolnog perineuralnog i mezenteričnog mekog tkiva koji se može kretati od gustog do periarterijalnog *stranding*-a. Ako sagledamo sve zajedno, možemo zaključiti da se tumori sa *abutment*-om krvnog suda od 180° cirkumference ili manje (50% ili manje) i naročito sa periarterijskim *stranding*-om, mogu uključiti u grupu granično resektabilnih karcinoma pankreasa. Ovo je zapravo podgrupa stadijuma III tumora koji imaju velike šanse da budu R0/R1 resecirani. U ovim slučajevima treba ordinirati preoperativnu adjuvantnu terapiju. Ova terapija treba da:

- 1) leči mikrometastatsku bolest koja je prisutna kod većine pacijenata;
- 2) obezbedi dodatno vreme za procenu biološkog ponašanja tumora i time selekciju pacijenata koji će imati benefit od DP;

3) uvede „adjuvantnu“ terapiju u „neoadjuvantnu“ sredinu, što će pacijent tolerisati bolje nego nakon operacije i

4) obezbedi *downstaging* („sterilizacijom“ prostora između tumora i krvnog suda) i uslove za postizanje R0/R1 resekcije.

Preduslovi za uspešnu aplikaciju multimodalne hemo- ili hemoradioterapije su:

1) tačan stejdžing sa visoko-kvalitetnim imidžing prikazom (MDCT) koji se može reprodukovati u raličitim intervalima tokom terapije;

2) endoskopska ekspertiza za biopsiju i endobilijarno stentovanje;

3) dostupnost lečenja od strane obučениh hirurga u visoko specijalizovanim centrima i

4) multidisciplinarni pristup, individualno planiranje sistemske terapije, EBRT (zračenje iz spoljnog izvora) i hirurškog lečenja.

**Principi hemoradioterapije za stadijum III karcinoma pankreasa.** Sistemska terapija i hemoradijacija su komplementarne i treba ih obe uzeti u razmatranje kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim i granično resektabilnim tumorima. Pre 25 godina pokazano je da 5-fluorouracil (5-FU) bazirana hemoradijacija može poboljšati srednje preživljavanje u odnosu na radijaciju ili hemioterapiju primenjene zasebno.<sup>404,405</sup> Kod lokalno uznapredovalih tumora cilj je prvenstveno produžavanje života pacijenta, dok se kod granično resektabilnih nadamo stvaranju uslova za kurativnu resekciju nakon terapije. „Sterilizacija“ prostora između tumora i krvnog suda u slučaju minimalnog *abutment*-a SMA ili celijačnog stabla, može povećati šansu za postizanje R0 statusa margina. Treba reći da je jedna od glavnih poteškoća pri radioterapiji blizina duodenuma koji pomerajući se pri respiraciji pomera i ciljno mesto snopa zračenja.

**5-FU, kapecitabin, taksani i gemcitabin** su najčešće korišćeni hemoterapeutici koji se koriste za potencijaciju radioterapije („radiosenzitivizatori“). Danas se najviše preporučuje gemcitabin-bazirana hemoradioterapija za pacijente sa granično resektabilnom bolešću (stadijum III). Uvođenje gemcitabina pre 10 godina u kliničku praksu bio je definitivno korak napred u lečenju karcinoma pankreasa. Vrednost gemcitabina kao sistemskog agensa i priznanje njegovih svojstva u potencijaciji radioterapije, bila je stimulus za započinjanje studije o efikasnosti kombinacije gemcitabina i radijacije kod pacijenata sa potencijalno resektabilnim karcinomom pankreasa.<sup>406</sup> Postoji nekoliko režima koji se danas primenjuju, i

za sada još uvek ne možemo nijedan proglasiti standardnim. Gemcitabin se može davati kao injekcija sa kratkom seansom zračenja (30 Gy), gemcitabin dva puta nedeljno sa 50,4 Gy, gemcitabin jednom nedeljno sa 50,4 Gy i gemcitabin cela nedeljna doza sa eskalirajućim dozama radijacije. Do sada su sprovedene 3 multicentrične studije koje se evaluirale efekte gemcitabin-bazirane hemoradioterapije. Tajvanska studija<sup>407</sup> uključivala je 34 pacijenta sa lokalno uznapredovalim karcinomom pankreasa koji su dobili 5-FU-baziranu hemoradijaciju (500 mg/m<sup>2</sup> dnevno u toku 3 dana na svakih 14 dana sa totalnom dozom radijacije od 50,4-61,2 Gy) ili gemcitabin + radijaciju u režimu 600 mg/m<sup>2</sup> nedeljno sa ekvivalentnim dozama zračenja. Pokazano je da postoji veći benefit od tretmana gemcitabin + radijacija u odnosu na 5-FU-hemoradijaciju, i to u smislu dužine preživljavanja i odgovora na terapiju. Nema sumnje da je kombinacija gemcitabin + radijacija za sada najefikasnija neoadjuvantna hemioradioterapija. Ipak, ova prednost u odnosu na 5-FU nije velika, a pritom se zna da 5-FU ima manju gastrointestinalnu toksičnost od gemcitabina.<sup>408,409</sup> Stoga se gemcitabin, naročito u kombinaciji sa zračenjem, mora dozirati oprezno uz smanjenje doza jednog i/ili drugog agensa da bi se mogli zajedno primenjivati bezbedno. Novija istraživanja pokazuju da kapecitabin ima povoljniji toksični profil od gemcitabina uz sličan klinički odgovor kada se daje u sistemskim dozama u kombinaciji sa regionalnim zračenjem limfnih nodusa.<sup>410</sup>

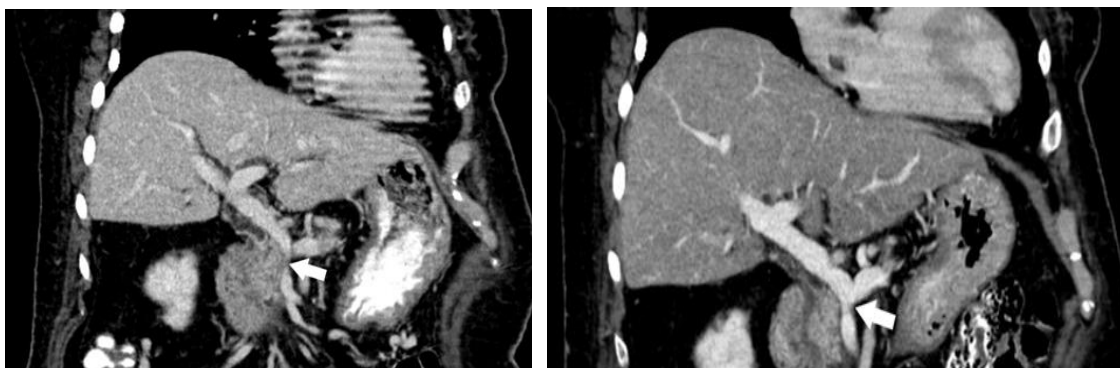
**Molekularni target agensi** kao što su **bevacizumab** i **cetuximab** koji su se pokazali korisnim u tretiranju metastaza karcinoma kolona, zajedno sa **erlotinibom** našli su svoje mesto u neoadjuvantnoj terapiji karcinoma pankreasa. Tako je, na primer, anti-vaskularni endotelni faktor rasta bevacizumab kombinovan sa gemcitabinom za tretiranje uznapredovale bolesti kao i zbog svojih „radiosenzitivizirajućih“ svojstava. U jednoj skoro kompletiranoj prvoj fazi studije eskalacije doze, bevacizumab i kapecitabin su primenjivani u kombinaciji sa zračenjem (50,4 Gy) na 47 pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom pankreasa.<sup>411</sup> Bevacizumab se pokazao veoma bezbednim hemoterapeutikom u režimu HRT sa niskom akutnog toksičnošću, koja se dala kupirati lako prilagođavanjem doze kapecitabina bez prekida davanja ili smanjenja doze bevacizumaba ili radijacije. U 9 od 46 pacijenata (20%) došlo je do objektivnog parcijalnog odgovora na inicijalnu terapiju i to kod 6 od 12 tumora tretiranih bevacizumabom u dozi od 5 mg/kg. Uz sve obećavajuće činjenice sa primenom bevacizumaba treba biti oprezan jer veće studije još nisu objavljene. Inhibitori receptora epidermalnog faktora rasta mogu imati značajnu ulogu i kao „radiosenzitivizirajući“. Skoro objavljena faza I studije eskalacije doze sa *Brown Univerziteta*, ispitivala je efikasnost primene nedeljne doze gemcitabina (75 mg/m<sup>2</sup>) i paclitaxel-a (40 mg/m<sup>2</sup>) sa svakodnevnom

primenom erlotiniba u kombinaciji sa 50,4 Gy zračenja primarnog tumora i regionalnih limfatika.<sup>412</sup> Srednje preživljavanje bilo je 14 meseci i 6 od 13 pacijenata (46%) imalo je delimični odgovor na terapiju.

**Radioterapija** se primenjuje na tumorsku masu, SMA marginu i celijačni trunkus koji se tretiraju u opsegu od 3 cm iznad i 2 cm ispod. Ako se koristi „radiosenzitivirajući“ agens poput gemcitabina, polja zračenja ograničena su samo na tumorsku masu, jer bi iradijacija regionalnih Ln samo doprinela većoj toksičnosti u tom slučaju. Doza koja se standardno primenjuje je 50,4 Gy u 28 frakcija ograničeno na tumorsku masu, radiografski uvećane (veće od 1 cm) limfne noduse, celijačni trunkus i SMA sa istovremeno nedeljnom dozom gemcitabina od 400-500 mg/m<sup>2</sup>. Najnoviji modaliteti radioterapije uključuju IMRT (*intensity-modulated radiotherapy*)<sup>413</sup> i *Cyberknife*.

**Odgovor na neoadjuvantnu terapiju-hirurška razmatranja.** Važno je shvatiti razliku između regionalne, *en bloc* pankreatektomije, kakvu je prvobitno zagovarao Fortner, i DP sa vaskularnom resekcijom i rekonstrukcijom koja se radi kod pacijenata sa potencijalno resektabilnim karcinomom pankreasa. Venska i arterijska resekcija se ovde ne rade u cilju „radikalnijeg“ uklanjanja limfnog i mekih tkiva kao što se radi kod regionalne pankreatektomije. Malo je verovatno, da će ekstenzivnija disekcija mekih tkiva levo od SMA i celijačnog trunkusa kod malog broja pacijenata, imati pozitivan efekat na preživljavanje. Vaskularne resekcije treba raditi samo kod pacijenata koji imaju potencijalno resektabilnu bolest definisanu gore navedenim CT-kriterijumima na osnovu visoko kvalitetnih imidžing prikaza. Potrebe za venskom resekcijom su veće nego za resekcijom arterija. Resekcije krvnih sudova zahtevaju naprednu hiruršku tehniku i adekvatno obučenu hiruršku ekipu, i to ne samo zbog toga što su u tehničkom smislu kao procedure zahtevne, već i zbog toga što efekti radijacije mogu znatno komplikovati hirurški zahvat. Ovo je slučaj kod neadekvatno i tehnički neprecizno date radioterapije. Sa napretkom i razvojem novih hemoterapeutika i tehnika radijacije, i hirurška resekcija krvnih sudova kod potencijalno resektabilnih karcinoma, dobija na značaju i predstavlja novu šansu za pacijente sa lokalno uznapredovalim karcinomima pankreasa. Na Slici 1.29 (a,b) prikazani su efekti neoadjuvantne terapije kod pacijenta sa okluzijom kratkog segmenta gornje mezenterične vene.





**Slika 1.29** (a,b) Rekonstrukcija SMV posle HRT (preuzeto iz *HG Beger. The Pancreas: An integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery, 2nd edition, Blackwell Publishing Limited, 2008*)

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Analiza uticaja vrste hirurške procedure, standardne odnosno radikalne limfadenektomije na učestalost perioperativnog mortaliteta i postoperativnog morbiditeta kod pacijenata kojima je urađena duodenopankreatektomija zbog karcinoma glave pankreasa.
2. Analiza uticaja vrste hirurške procedure, standardne odnosno radikalne limfadenektomije na dugoročno preživljavanje pacijenata kojima je urađena duodenopankreatektomija zbog karcinoma glave pankreasa.
3. Analiza prediktora mortaliteta kod pacijenata kojima je urađena duodenopankreatektomija zbog karcinoma glave pankreasa.

### 3. MATERIJAL I METODE

Studija je dizajnirana po tipu prospektivne kohortne studije i izvedena na drugom (II) odeljenju Klinike za digestivnu hirurgiju (Prva hirurška), KCS, u vremenskom periodu od januara 2007. do decembra 2010. godine. U studiju je uključeno 103 pacijenta kojima je urađena duodenopankreatektomija zbog adenokarcinoma glave pankreasa.

**Kriterijumi uključivanja** u studiju su bili: starosna dob pacijenta manja od 80 godina, potencijalno resektabilan karcinom glave pankreasa i pismena saglasnost ispitanika za učešće u istraživanju.

**Kriterijumi isključenja** iz studije su bili: prisustvo udaljenih visceralnih metastaza, R2 resekcija (prisustvo makroskopski vidljivog tumora na liniji resekcije), ASA (*American Society of Anesthesiologists*) skor veći od 3 i neoadjuvantna terapija.

**Ispitivane grupe.** U studiju je uključeno 103 ispitanika. Svi ispitanici koji su ispunjavali navedene kriterijume uključivanja su podeljeni u dve grupe: grupa bolesnika kojima je urađena standardna limfadenektomija (S=53) i grupa bolesnika kojima je urađena radikalna limfadenektomija (R=50). Nakon izvršene hirurške intervencije pacijenti su praćeni sledećom dinamikom: svakih mesec dana tokom prvih šest meseci nakon operacije, na tri meseca do navršene prve godine od operacije i potom na šest meseci. Minimalna dužina praćenja za svakog ispitanika je bila pet godina.

Glavne ishodne varijable predstavljaju: perioperativni mortalitet, postoperativni morbiditet i dugoročno preživljavanje. Nakon kontrole poznatih pridruženih (*confounding*) faktora (demografski-uzrast i pol i klinički-ASA skor i T-stadijum) koji utiču na verovatnoću nastanka ishodnih varijabli u ovom istraživanju, metodama regresione analize ispitivan je nezavistan uticaj tipa primenjene hirurške procedure na perioperativni mortalitet, postoperativni morbiditet i dugoročno preživljavanje bolesnika kojima je urađena duodenopankreatektomija zbog karcinoma glave pankreasa.

**Laboratorijske analize** kod svih pacijenata rađene su u Centru za medicinsku biohemiju KCS i obuhvatale su krvnu sliku, biohemijske analize i određivanje vrednosti tumorskih markera u krvi. Od biohemijskih parametara, analizirane su vrednosti serumskog bilirubina, a od tumorskih markera vrednosti CA 19-9 u krvi pacijenata. Vrednosti serumskog bilirubina izražavane su u  $\mu\text{mol/L}$  a vrednosti CA 19-9 u  $\text{kU/L}$ .

**Radiološke dijagnostičke procedure** kod svih pacijenata uključivale su ultrazvučni pregled abdomena (US) i kompjuterizovanu tomografiju (MDCT) abdomena a rađene su na IV odeljenju klasične radiologije, Odseka digestivne radiologije, Centra za radiologiju i MRI, KCS.

**Standardna limfadenektomija** podrazumevala je resekciju *en bloc* limfnih nodusa desne strane hepatoduodenalnog ligamenta (12b1, 12b2 i 12c), posteriornih pankreatikoduodenalnih limfnih nodusa (13a i 13b), limfnih nodusa uz desnu stranu gornje mezenterične arterije od njenog ishodišta do nivoa donje pankreatikoduodenalne arterije (14a i 14b), anteriornih pankreatikoduodenalnih limfnih nodusa (17a i 17b) i limfnih nodusa uz zajedničku hepatičnu arteriju (8a) koji se uklanjaju zasebno.

**Radikalna limfadenektomija** podrazumevala je uklanjanje svih grupa limfnih nodusa koji se uklanjaju pri regionalnoj limfadenektomiji uz disekciju svih limfatika uz a. hepatica-u communis i a. hepatica-u propria-u (8a i 8p), limfnih nodusa oko celijačnog trunkusa (9), limfnih nodusa obe strane hepatoduodenalnog ligamenta (12b1, 12b2, 12c + 12a1, 12a2, 12p1, 12p2), limfnih nodusa duž celog obima gornje mezenterične arterije između aorte i donje pankreatikoduodenalne arterije (14a, 14b + 14c, 14d, 14v) i svih limfatika anterolateralnog aspekta aorte i donje šuplje vene u kontinuitetu sa fascijom Gerota, između celijačnog stabla i donje mezenterične arterije (16a2, 16b1).

**Pilorus-prezervirajuća duodenopankreatektomija** je bila hirurška procedura izbora kod svih pacijenata u studiji i uključivala je: holecistektomiju, transekciju bilijarnog stabla u nivou zajedničkog hepatičkog konfluensa, transekciju duodenuma 2-3 cm distalno od pilorusa, uklanjanje 10-20 cm proksimalnog jejunuma distalno od Treitz-ovog ligamenta i resekciju glave, vrata i uncinatnog nastavka pankreasa ventralno od mezenterično-portnog venskog konfluensa.

**Pankreatiko-jejunosomija** po tipu termino-lateralne anastomoze (T-L) *duct-to-mucosa* tehnikom u dva sloja, pojedinačnim šavovima, koncima 4-0 ili 5-0 je bila metod izbora hirurške rekonstrukcije kod svih pacijenata u studiji. Hepatiko-jejunosomija kod svih pacijenata je kreirana na standardan način, po tipu (T-L) anastomoze sa 60-80 cm dugom izolovanom jejunalom vijugom po *Roux*-u u jednom sloju, pojedinačnim šavovima. Kod svih pacijenata kreirana je duodeno-jejunosomija antekolično sa izoperistaltičkom vijugom, u dva sloja, produžnim šavovima. Rekonstrukcija je rađena na jednoj izolovanoj jejunolnoj vijuzi kod svih ispitanika.

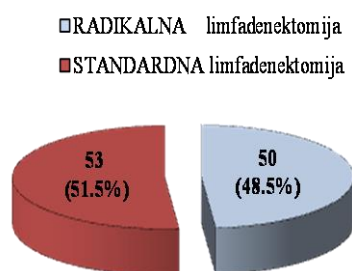
**Histopatološka analiza** intraoperativno dobijenog materijala rađena je na Odeljenju digestivne patologije, Službe za patohistologiju, KCS. Za bojenje i fiksaciju tkiva korišćena je standardna hematoksilin/eozin (H/E) tehnika. Za određivanje stadijuma tumora korišćena je UICC-TNM klasifikacija za određivanje stadijuma karcinoma pankreasa (6. izdanje, 2002.). Resekcioni status je analiziran posebno i za njegovo definisanje korišćene su sledeće kategorije: R0, R1 i R2. Kod svih pacijenata određivan je stepen diferentovanosti tumora te su tumori klasifikovani kao dobro (G1), umereno (G2) i slabo diferentovani (G3). Kod svih pacijenata određivano je prisustvo/odsustvo (+/-) zahvaćenosti venula, limfatika i perineuralnih prostora. Za precizno obeležavanje grupa limfnih nodusa korišćen je sistem klasifikacije prema JPS (*Japanese Pancreas Society*).

**Postoperativne komplikacije** koje su registrovane i praćene uključivale su: pankreasnu fistulu, usporeno gastričko pražnjenje (*delayed gastric emptying-DGE*), dijareje, bilijarnu fistulu i postoperativno krvarenje. Takođe su registrovani i vreme trajanja operacije, potreba za nadoknadom krvi i dužina postoperativnog ležanja u bolnici. Posebno su registrovani letalni ishodi za vreme hospitalizacije (perioperativni letalitet).

**Statistička analiza.** U cilju sagledavanja i prikazivanja svih kliničkih i laboratorijskih obeležja u ispitivanoj populaciji korišćene su sledeće metode deskriptivne statistike: a) mere centralne tendencije – aritmetička sredina ( $X$ ) i medijana (MED), b) mere varijabiliteta – interval varijacije (max-min), standardna devijacija (SD) i interkvartilni opseg (IQR) i c) relativni brojevi. Za utvrđivanje značajnosti razlike prosečnih vrednosti, odnosno medijana ispitivanih kliničkih i laboratorijskih karakteristika bolesnika kod kojih je rađena standardna odnosno radikalna limfadenektomija, korišćen je Studentov t-test za nevezane uzorke ili Mann-Whitney test, u zavisnosti od normalnosti raspodele ispitivanih obeležja.  $\chi^2$ -test je korišćen pri analizi značajnosti razlike u zastupljenosti kategorijalnih obeležja bolesnika kod kojih je rađena standardna odnosno radikalna limfadenektomija. Za analizu preživljavanja bolesnika kod kojih je rađena standardna odnosno radikalna limfadenektomija korišćena je Kaplan-Meier-ova analiza, sa Log Rank testom za poređenje preživljavanja bolesnika kod kojih je rađena standardna odnosno radikalna limfadenektomija. Za analizu prediktora letaliteta kod svih bolesnika, korišćen je univarijantni i multivarijantni Cox-ov regresioni model.

#### 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U istraživanje je uključeno 103 pacijenta koji su u periodu od januara 2007. do decembra 2010. godine, zbog adenokarcinoma glave pankreasa, podvrgnuti duodenopankreatektomiji, na drugom odeljenju (II) Klinike za digestivnu hirurgiju (Prva hirurška), Kliničkog Centra Srbije (Grafikon 4.1).



**Grafikon 4.1** *Primenjeni obim limfadenektomije u hirurškom lečenju obolelih od karcinoma glave pankreasa*

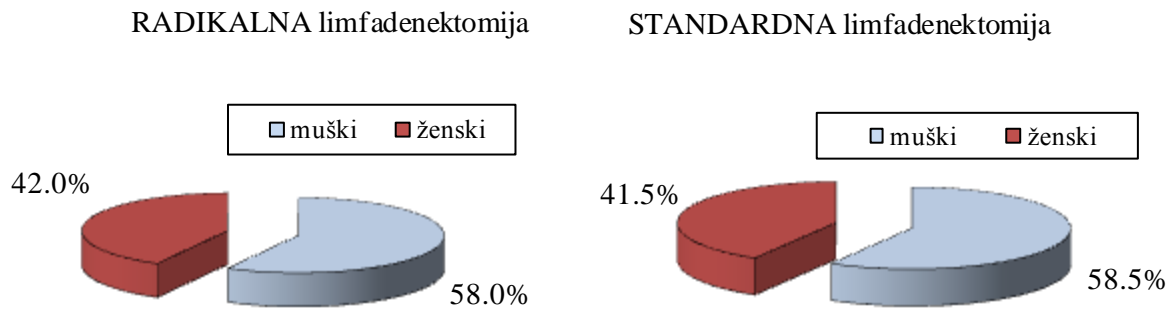
##### 4.1 Demografska i klinička obeležja

Distribucija po polu prikazana je u Tabeli 4.1 i na Grafikonu 4.2. U grupi sa radikalnom limfadenektomijom (R) bilo je 21 žena (42%) i 29 muškaraca (58%) a u grupi sa standardnom limfadenektomijom (S) je bilo 22 žene (41,5%) i 31 muškarac (58,5%).

**Tabela 4.1** *Raspodela pacijenata po polu u ispitivanim grupama*

	radikalna limfadenektomija		standardna limfadenektomija	
	N	%	N	%
muški	29	58,0	31	58,5
ženski	21	42,0	22	41,5
UKUPNO	50	100,0	53	100,0

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti polova između ispitivanih grupa ( $\chi^2=1,071$ ;  $p>0,05$ ).

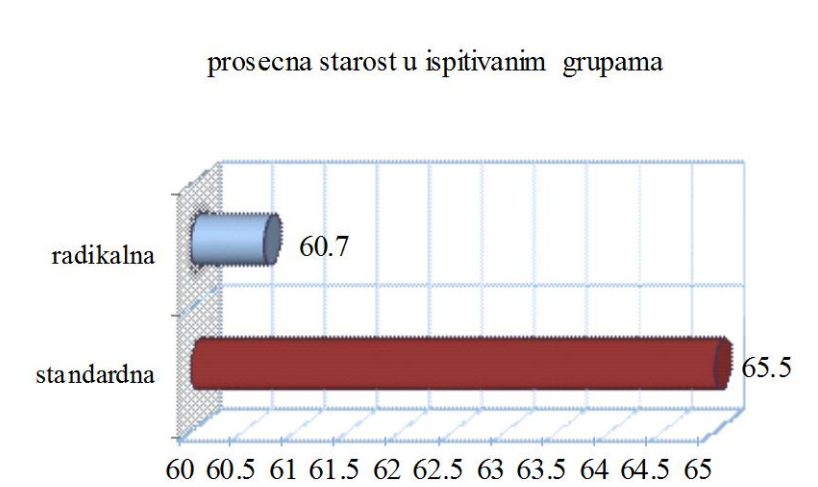


Grafikon 4.2 Raspodela pacijenata po polu u ispitivanim grupama

Prosečna starost pacijenata u grupi R bila je 60,7 godina  $\pm$  9,3 a u grupi S iznosila je 65,5 godina  $\pm$  6,1 (Tabela 4.2). Najmlađi pacijent u grupi R imao je 36 a najstariji 74 godine. Najmlađi pacijent u grupi S imao je 46 a najstariji 75 godina. Pacijenti u grupi S su u proseku stariji od pacijenata iz grupe R ali ta razlika nije bila statistički značajna ( $p>0.05$ ). Na Grafikonu 4.3 prikazana je prosečna starosti po grupama.

Tabela 4.2 Deskriptivni parametri starosti pacijenata

GRUPA-limfadenektomija	N	Min.	Maks	Sr	Sd
radikalna	50	36	74	60,7	9,3
standardna	53	46	75	65,5	6,1



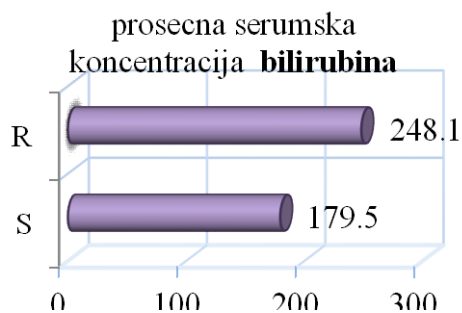
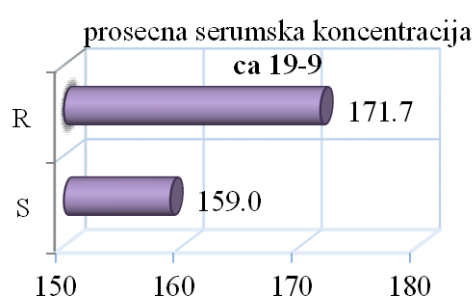
Grafikon 4.3 Prosečna starost pacijenata po grupama

Deskriptivni parametri serumskog bilirubina i CA 19-9 prikazani su u Tabeli 4.3. Srednja vrednost za CA 19-9 u grupi R bila je 171,7 kU/L (od 2,0 do 765,0) a u grupi S 159,9 kU/L (od 4,0 do 931,0). Srednja vrednost serumskog bilirubina u grupi R bila je 248,1  $\mu$ mol/L (od 55 do 907) a u grupi S 179,5  $\mu$ mol/L (od 7,1 do 917,0). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima serumskog bilirubina ( $t=1.081$ ;  $p>0.05$ ) niti u vrednostima CA 19-9 u krvi ( $t=0,380$ ;  $p>0,05$ ) među grupama. Srednje vrednosti vrednosti bilirubina i CA 19-9 pokazane su u Grafikonu 4.4.

**Tabela 4.3** Deskriptivni parametri laboratorijskih nalaza

GRUPE	N	Min.	Maks	Sr	medijan	Sd	p
<b>serumska koncentracija ca 19-9</b>							ns
radikalna limfadenektomija	50	2,0	765,0	171,7	107,0	186,6	
standardna limfadenektomija	53	4,0	931,0	159,0	90,5	184,4	
<b>serumska koncentracija bilirubina</b>							ns
radikalna limfadenektomija	50	5,5	907,0	248,1	212,5	209,5	
standardna limfadenektomija	53	7,1	917,0	179,5	122,0	186,2	

ns – nije signifikantna razlika ( $p>0,05$ )



**Grafikon 4.4** Prosečne serumske koncentracije CA 19-9 i bilirubina u ispitivanim grupama

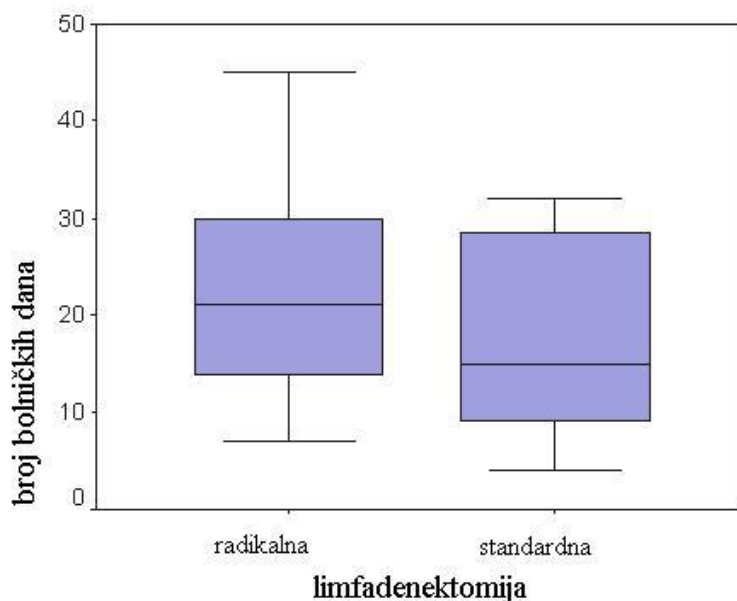


Dužina ležanja u bolnici u danima nakon operacije analizirana je u Tabeli 4.4 i na Grafikonu 4.5. Srednje vreme ležanja u bolnici za grupu R bilo je 22,4 dan  $\pm$  10,7 a za grupu S iznosilo je 17,5 dana  $\pm$  9,7. Najkraće vreme ležanja u grupi R bilo je 7 a najduže 45 dana (medijana 21) dok su u grupi S te vrednosti iznosile 4 odnosno 32 dana (medijana 17). Postoji statistički značajna razlika u dužini boravka u bolnici nakon operacije između ispitivanih grupa ( $t=2,480$ ;  $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabela 4.4** Deskriptivni parametri broja bolničkih dana

GRUPE	N	Min.	Maks	Sr	medijana	Sd	p
radikalna limfadenektomija	50	7	45	22,4	21	10,7	<b>0,049*</b>
standardna limfadenektomija	53	4	32	18,5	17,5	9,7	

\*.signifikantna razlika  $p<0.05$



**Grafikon 4.5** Broj bolničkih dana u ispitivanim grupama

Analiza vremena trajanja operacije prikazana je u Tabeli 4.5 i Grafikonu 4.6. Najkraće vreme trajanja operacije u grupi R bilo je 240 min a najduže 840 min (medijana 480). Prosečno vreme trajanja operacije u ovoj grupi iznosilo je 445 min  $\pm$  135. U grupi S, opseg trajanja

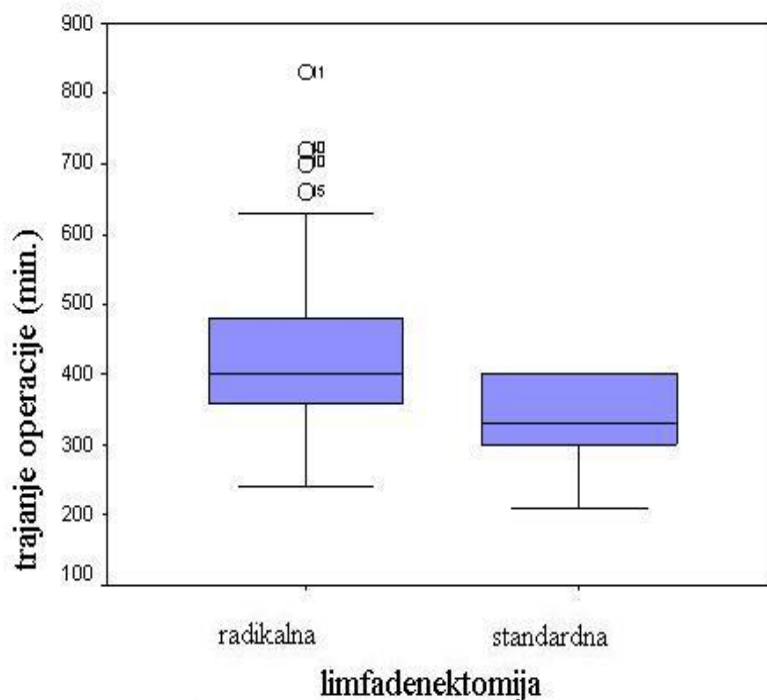
procedure bio je 210-400 min (medijana 340). Prosečno vreme trajanja operacije u ovoj grupi bilo je 342 min  $\pm$  58.

**Tabela 4.5** Deskriptivni parametri trajanja operacije (minute)

GRUPE	N	Min.	Maks	Sr	medijan	Sd	p
radikalna limfadenektomija	50	240	840	445,9	480	135,2	<b>&lt;0,001*</b>
standardna limfadenektomija	53	210	400	342,1	340	58,3	

\*.signifikantna razlika

Postoji visoko statistički značajna razlika u dužini trajanja operacije među ispitivanim grupama ( $t=13,463$ ;  $p<0,001$ ). Razlika u dužini trajanja operativnog zahvata pri različitom obimu limfadenektomije se jasno vidi i iz Grafikona 4.6.



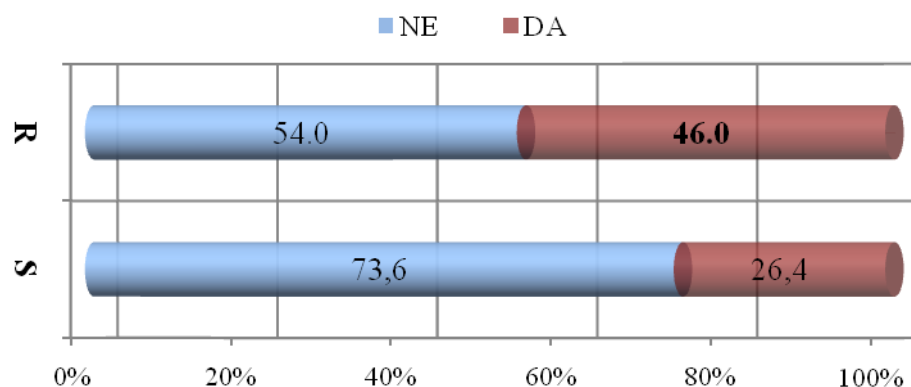
**Grafikon 4.6** Trajanje operacije u ispitivanim grupama

## 4.2 Postoperativne komplikacije

Učestalost postoperativnih komplikacija po grupama prikazana je u Tabeli 4.6 i na Grafikonu 4.7. Odnosi se na prikaz bolesnika kod kojih se u postoperativnom periodu javila bar jedna komplikacija, bilo koje vrste. Vidimo da je u grupi R 23 pacijenta (46,0%) imalo neki tip postoperativne komplikacije dok je u grupi S komplikacije imalo njih 14 (26,4%). Ova razlika je bila statistički značajna ( $\chi^2=4,28$ ;  $p=0,043$ ).

**Tabela 4.6** Komplikacije nakon operacije po grupama pacijenata

pojava bilo koje komplikacije	limfadenektomija			
	radikalna		standardna	
	N	%	N	%
NE	27	54,0	39	73,6
DA	23	<b>46,0</b>	14	26,4
UKUPNO	50	100,0	53	100,0

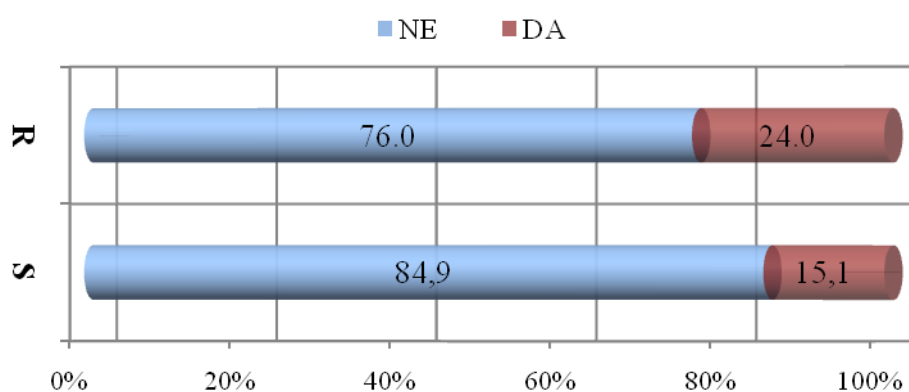


**Grafikon 4.7** Komplikacije nakon operacije po grupama

Učestalost pankreasne fistule po grupama prikazana je u Tabeli 4.7 i na Grafikonu 4.8. Vidimo da je u radikalnoj grupi bilo 12 (24,0%) a u standardnoj 8 pacijenta (15,1%) koji su imali pankreasnu fistulu. Razlika nije bila statistički značajna ( $\chi^2=1,304$ ;  $p=0,321$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.7** Učestalost pankreasne fistule

pankreasna fistula	limfadenektomija			
	radikalna		standardna	
	N	%	N	%
NE	38	76,0	45	84,9
DA	12	24,0	8	15,1
UKUPNO	50	100,0	53	100,0

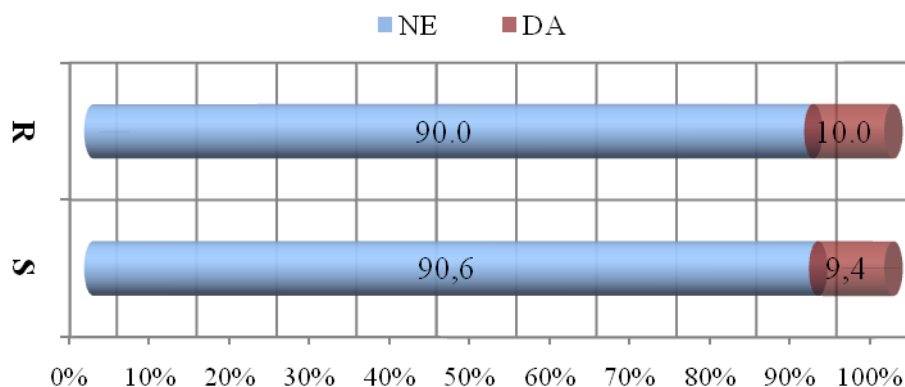


**Grafikon 4.8** Učestalost pankreasne fistule

Učestalost bilijarne fistule po grupama prikazana je u Tabeli 4.8 i na Grafikonu 4.9. Bilijarna fistula je registrovana kod 5 pacijenta, kako u grupi R (10%), tako i u grupi S (9,4%). Nema statistički značajne razlike u incidenci bilijarne fistule među grupama ( $\chi^2=0,09$ ;  $p=0,923$ ).

**Tabela 4.8** Učestalost bilijarne fistule

bilijarna fistula	limfadenektomija			
	radikalna		standardna	
	N	%	N	%
NE	45	90,0	48	90,6
DA	5	10,0	5	9,4
UKUPNO	50	100,0	53	100,0

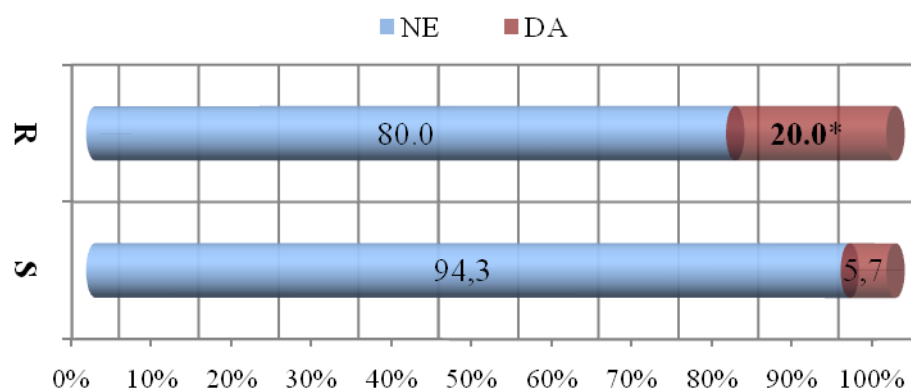
**Grafikon 4.9** Učestalost bilijarne fistule

Učestalost usporenog gastričnog pražnjenja (DGE) po grupama prikazana je u Tabeli 4.9 i na Grafikonu 4.10. U grupi R DGE imalo je 10 pacijenata (20%) a u grupi S njih 3 (5,7%). Testiranjem značajnosti razlike, na usvojenom nivou pouzdanosti od  $p < 0,05$ , dokazuje se da je ona signifikantna. ( $\chi^2=4,797$ ;  $p=0,029$ ). Incidenca DGE kod bolesnika u našoj studiji je bila više nego 3 puta veća u grupi R.

**Tabela 4.9** Učestalost usporenog gastričnog pražnjenja (DGE)

DGE	limfadenektomija			
	radikalna		standardna	
	N	%	N	%
NE	40	80,0	50	94,3
DA	10	<b>20,0*</b>	3	5,7
UKUPNO	50	100,0	53	100,0

\*signifikantno  $p < 0.05$

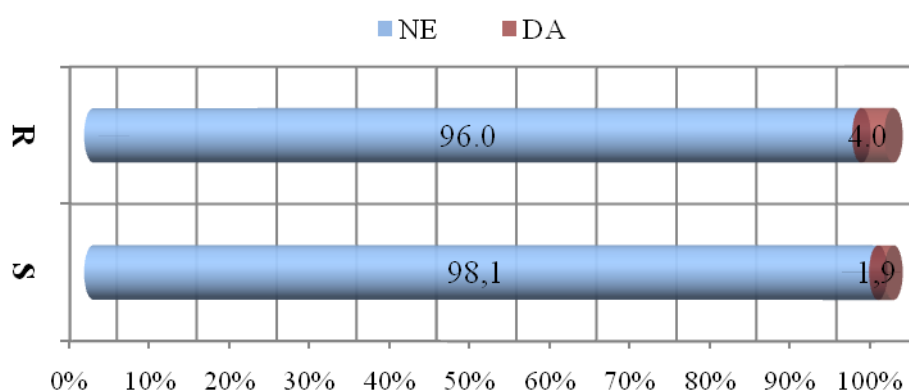


**Grafikon 4.10** Učestalost usporenog gastričnog pražnjenja (DGE)

Učestalost postoperativnog krvarenja po grupama prikazana je u Tabeli 4.10 i na Grafikonu 4.11. Dva pacijenta (4%) iz grupe R su imala postoperativno krvarenje i to tipa ranog postoperativnog krvarenja uzrokovanog spadom ligature sa a. gastroduodennis. Jedan pacijent je nakon standardne limfadenektomije imao postoperativno krvarenje. Nema statistički značajne razlike u incidenci postoperativnog krvarenja medju grupama ( $\chi^2=1,017$ ;  $p > 0,05$ ).

**Tabela 4.10** Učestalost postoperativnog krvarenja

	limfadenektomija			
	radikalna		standardna	
	N	%	N	%
NE	48	96,0	52	98,1
DA	2	4,0	1	1,9
UKUPNO	50	100,0	53	100,0

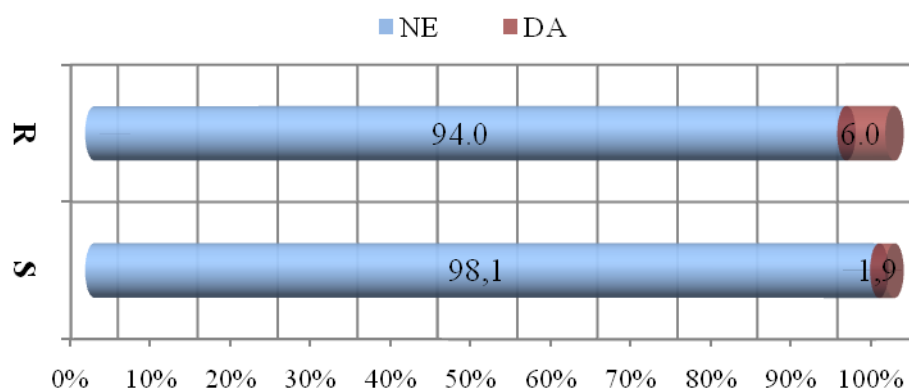


**Grafikon 4.11** Učestalost postoperativnog krvarenja

Učestalost hirurških reintervencija (relaparotomija) po grupama prikazana je u Tabeli 4.11 i na Grafikonu 4.12. U grupi R, 3 pacijenta (6%) su relaparotomirana. Dva pacijenta su reoperisana zbog spada ligature sa a.gastroduodenalis kada je urađena revizija hemostaze i jedan zbog nekontrolisane pankreasne fistule zbog čega je urađena totalizacija pankreatektomije. U grupi S, 1 pacijent (1,9%) je relaparotomiran zbog pankreasne fistule pri čemu mu je urađena *near total* pankreatektomija uz očuvanje malog dela repa pankreasa. Nema značajne razlike u učestalosti incidence relaparotomije među grupama ( $\chi^2=1,166$ ;  $p=0,280$ ).

**Tabela 4.11** Učestalost reintervencije nakon operacije u ispitivanim grupama

Reintervencija (relaparotomija)	limfadenektomija			
	radikalna		standardna	
	N	%	N	%
NE	47	94,0	52	98,1
DA	3	6,0	1	1,9
UKUPNO	50	100,0	53	100,0



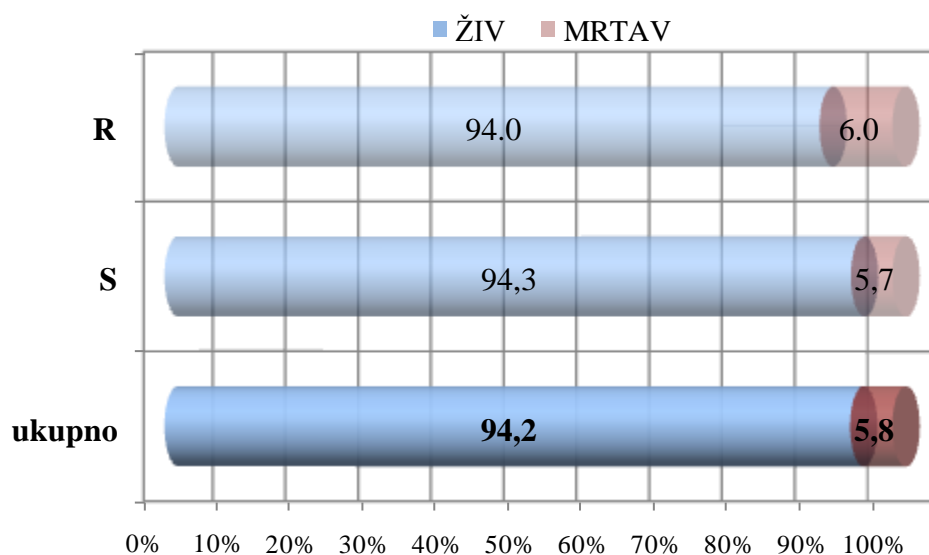
**Grafikon 4.12** Učestalost reintervencije nakon operacije

Stopa perioperativnog mortaliteta prikazana je u Tabeli 4.12 i na Grafikonu 4.13. Vidimo da je perioperativni mortalitet u grupi R iznosio 6% (3 pacijenta) a u grupi S sa 3 letalna ishoda iznosio je 5,7%. Ukupni perioperativni mortalitet nakon hirurškog lečenja kod naših pacijenata bio je 5,8%. Opseg limfadenektomije nije značajno uticao na perioperativni mortalitet kod naših ispitanika.



**Tabela 4.12** Stopa perioperativnog mortaliteta

perioperativni mortalitet	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna			
	N	%	N	%	N	%
živ	47	94,0	50	94,3	97	94,2
mrtav	3	6,0	3	5,7	6	5,8
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0



**Grafikon 4.13** Stopa perioperativnog mortaliteta

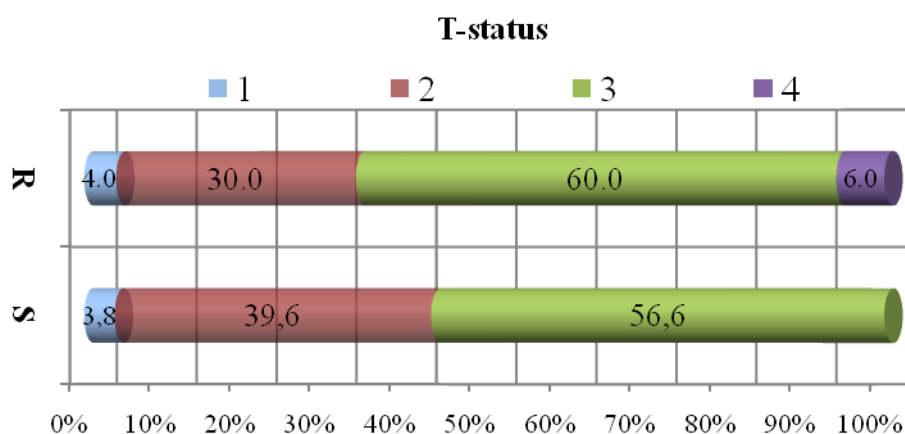
### 4.3 Analiza histopatoloških karakteristika

Zastupljenost pojedinih T-statusa za standardnu i radikalnu grupu pokazana je u Tabeli 4.13 i na Grafikonu 4.14. Tumor glave pankreasa u ispitivanom uzorku pacijenata najčešće je bio T3 (58,3%). Sledi po zastupljenosti T2, koji je imala oko jedna trećina ispitanika (35%) dok je tumor T1 bio prisutan samo kod 4 pacijenta (3,9%). Slična raspodela T-statusa tumora bila je u obe upoređivane grupe. Tumori T2 i T3 u grupi pacijenata sa radikalnom limfadenektomijom bili su zastupljeni u 30% odnosno 60%, a u grupi sa standardnom limfadenektomijom u 39,4% odnosno 56,6% bolesnika. Zastupljenost ostalih statusa bila je

takođe mala, kao i u ukupnom uzorku. T4 tumor imala su tri pacijenta u grupi R a u grupi S nije bilo pacijenata sa T4 tumorom. Statističkim testiranjem distribucije T-statusa između grupa R i S, vidi se da je ona slična, odnosno da nema značajne razlike (Mann-Whitney U-test=1161,5; p=0,216).

**Tabela 4.13** Zastupljenost pojedinih T- statusa u ispitivanim grupama i ukupno

T- status	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna			
	N	%	N	%	N	%
1	2	4,0	2	3,8	4	3,9
2	15	30,0	21	39,6	36	35,0
3	30	60,0	30	56,6	60	58,3
4	3	6,0	-	-	3	2,9
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0



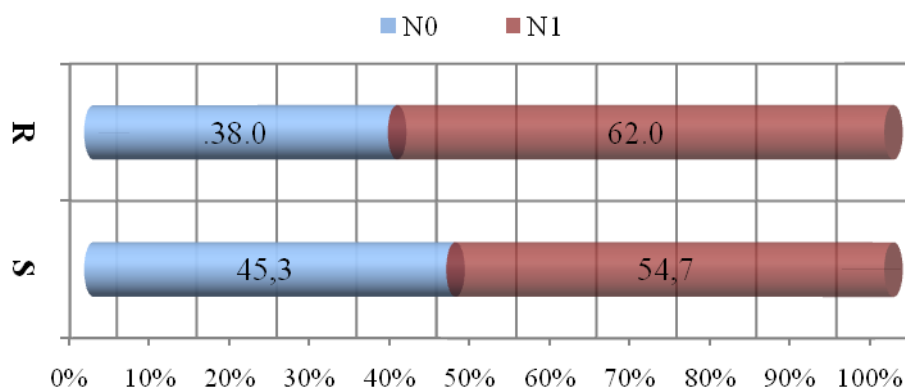
**Grafikon 4.14** Zastupljenost pojedinih T- statusa u ispitivanim grupama

Analiza prisustva metastaza u limfnim nodusima, N-status, prikazana je na Tabeli 4.14 i u Grafikonu 4.15. Kao što se vidi iz tabele, više od polovine pacijenata (58,3%) imalo je metastaze u nekom od limfnih nodusa. Kada se uradi poređenje prema N-statusu između

grupa, dokazuje sa da nema signifikantne razlike, iako je status N1 češći u grupi R (62%), naspram 54,7% u grupi S (Mann-Whitney U-test=1100-1350; p=0,212-0,856).

**Tabela 4.14** Analiza N-statusa u ispitivanim grupama i ukupno

N- status	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
0 - nema	19	38,0	24	45,3	43	41,7
1 - ima	31	62,0	29	54,7	60	58,3
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0

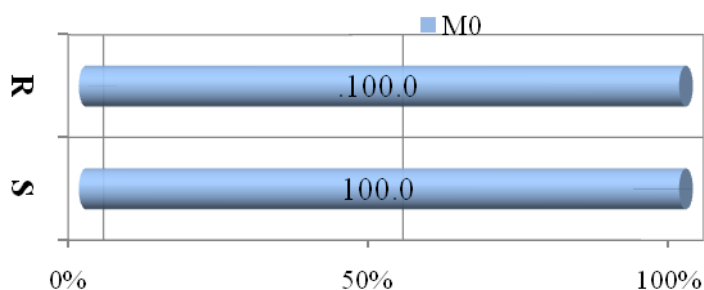


**Grafikon 4.15** N-status u ispitivanim grupama

Svi pacijenti bili su bili bez prisutnih udaljenih metastaza (status M0), što je bio uslov za resekcionu hiruršku proceduru, odnosno uključivanje u studiju. Zbog toga razlika među njima nije statistički ni ispitivana a Tabela 4.15 i Grafikon 4.16 su informativnog karaktera.

**Tabela 4.15** Analiza M-statusa

M- status	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
0-nema	50	100,0	53	100,0	103	100,0
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0

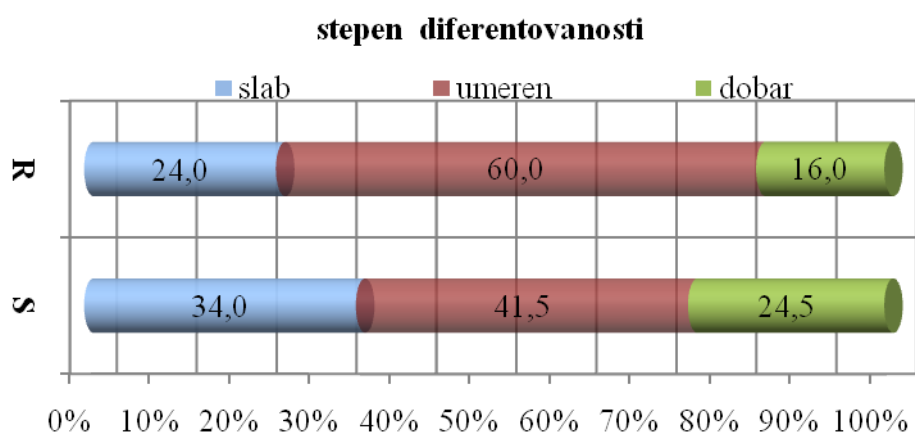


**Grafikon 4.16** M-status u ispitivanim grupama

Zastupljenost različitih stepena diferentovanosti tumora (slabo, umereno i dobro diferentovani), po grupama i ukupno prikazana je u Tabeli 4.16 i na Grafikonu 4.17. Nema statistički značajne razlike u zastupljenosti pojedinih stepena diferentovanosti tumora među ispitivanim grupama (Mann-Whitney U-test=1300; p=0,857).

**Tabela 4.16** Zastupljenost određenog stepena diferentovanosti tumora

stepen diferentovanosti	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
slab	12	24,0	18	34,0	30	29,1
umeren	30	60,0	22	41,5	52	50,5
dobar	8	16,0	13	24,5	21	20,4
UKUPNO	50	100,0		100,0	103	100,0

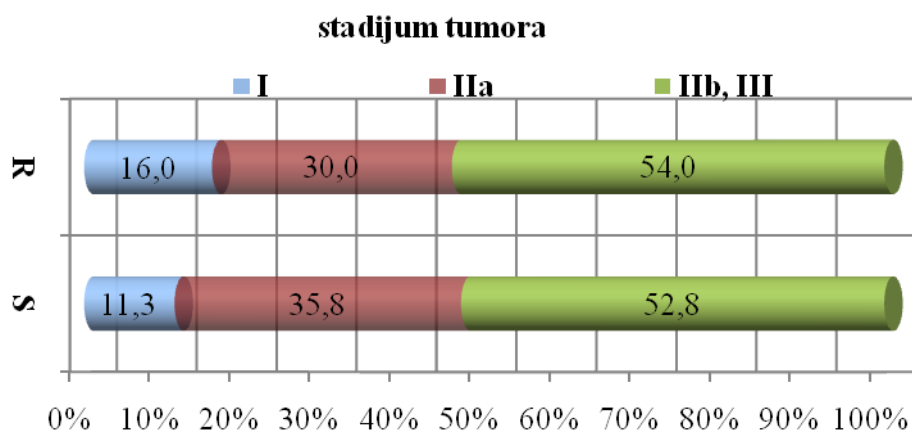


**Grafikon 4.17** Zastupljenost određenog stepena diferentovanosti tumora

Analiza prema zastupljenosti pojedinih stadijuma bolesti prikazana je u Tabeli 4.17 i na Grafikonu 4.18. Stadijumi IIb i III, koji podrazumevaju proširenost tumora na regionalne limfne noduse (N1) zastupljeni su u nešto više od polovine ispitanika (53,4%). Najmanja je zastupljenost stadijuma I (13,6%), a stadijum IIa imalo je oko 1/3 pacijenata (33%). Sličnost ovakve raspodele stadijuma je očigledna i po upoređivanim grupama sa odgovarajućim obimom limfadenektomije (Tabela 4.17 i Grafikon 4.18). Dokazuje se da nema statistički značajne razlike u zastupljenosti pojedinih stadijuma bolesti među grupama R i S (Mann-Whitney U-test=1229,5; p=0,469).

**Tabela 4.17** Zastupljenost pojedinih stadijuma bolesti

stadijum	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
<b>I</b>	8	16,0	6	11,3	14	13,6
<b>IIa</b>	15	30,0	19	35,8	34	33,0
<b>IIb, III</b>	27	54,0	28	52,8	55	53,4
UKUPNO	50	100,0		100,0	103	100,0

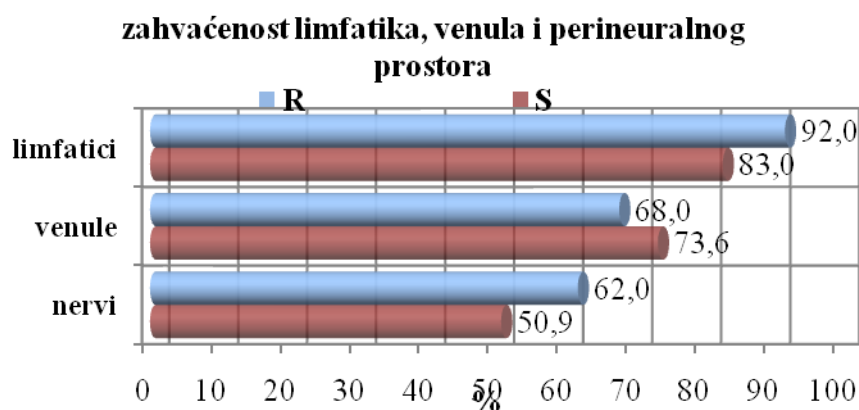


**Grafikon 4.18** Zastupljenost pojedinih stadijuma bolesti

Distribucija zahvaćenosti limfatika, venula i nerava, što je prikazano na Tabeli 4.18 i na Grafikonu 4.19, pokazuje sličnu distribuciju po grupama. Najveća incidenca invazije limfatika kreće se od 83% kod standardne do 92% kod grupe sa radikalnom limfadenektomijom, odnosno kod 87,4% slučajeva celog uzorka pacijenata. Nešto je manja učestalost invazije venula (68% vs 74%) a najmanja je učestalost zahvaćenosti perineuralnih prostora (51% vs 62% slučajeva). Primenom statističkog testiranja razlika u distribuciji invazije prethodno navedenih struktura, dokazuje se da ona nije značajna između grupa. (Mann-Whitney U-test=1229,5; p=0,469).

**Tabela 4.18** Distribucija zahvaćenosti limfatika, venula i perineuralnog prostora

područje invazije	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
<b>limfatici</b>	46	92,0	44	83,0	90	87,4
<b>venule</b>	34	68,0	39	73,6	73	70,9
<b>nervi</b>	31	62,0	27	50,9	58	56,3



**Grafikon 4.19** Distribucija zahvaćenosti limfatika, venula i perineuralnog prostora

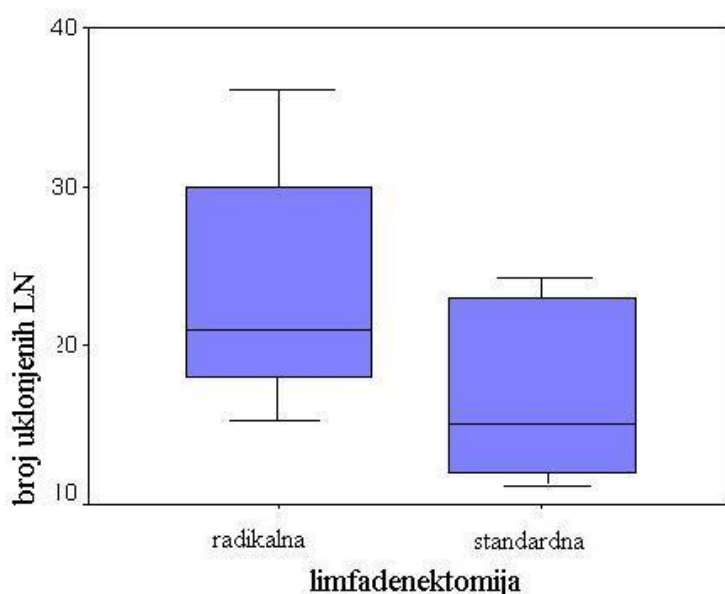
#### **Analiza N-statusa po grupama limfnih nodusa**

Analiza broja uklonjenih Ln u radikalnoj odnosno standardnoj prikazana je u Tabeli 4.19 i na Grafikonu 4.20. Vidi se da je prosečan broj uklonjenih Ln u grupi R bio  $23,5 \pm 6,5$  a u grupi S iznosio je  $17,3 \pm 5,0$ . U grupi R najmanji broj uklonjenih Ln bio je 18 a najveći 36 dok su za grupu S te vrednosti iznosile 12 i 23.

**Tabela 4.19** Broj uklonjenih Ln u ispitivanim grupama

GRUPA - limfadenektomija	N	Min.	Maks	Sr	Sd
radikalna	50	18	36	23,5	6,5
standardna	53	12	23	17,3	5,0

Postoji visoko statistički značajna razlika u broju uklonjenih Ln između ispitivanih grupa ( $t=7,110$ ;  $p<0,01$ ). Ova razlika se lako uočava i na Grafikonu 4.20.



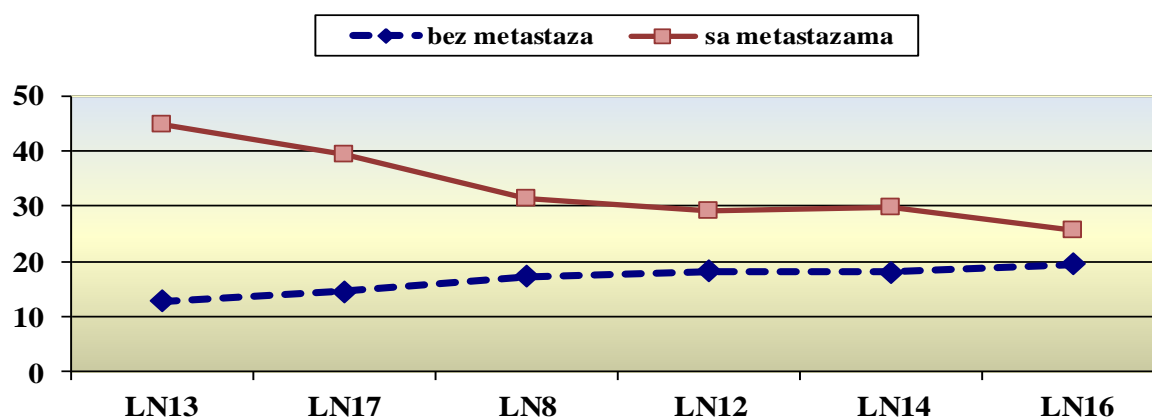
**Grafikon 4.20** Broj uklonjenih Ln u ispitivanim grupama

Najveća incidenca metastaza u limfnim nodusima nađena je u grupama 13 i 17 (prvi red Ln). Više od polovine (57%) svih disekovanih limfnih nodusa sa metastazama čine nodusi iz ovih grupa što je pokazano u Tabeli 4.20 i na Grafikonu 4.21. Metastaze u Ln13 bile su prisutne kod 41 pacijenta (32%) a metastaze u Ln17 kod 32 pacijenta (25%). Po učestalosti metastaza slede limfni nodusi drugog reda i to za Ln8, 12 i 14 u 14,1%, 10,9% i 11,7%, respektivno. Najmanja incidenca metastaza zabeležena je u Ln 16 (6.3%) koji po klasifikaciji pripadaju trećem redu limfnih nodusa.



**Tabela 4.20** Distribucija prisustva metastaza po grupama uklonjenih Ln

grupa Ln	bez metastaza		sa metastazama	
	N	%	N	%
N1				
Ln13	62	12,7	41	32,0
Ln17	71	14,5	32	25,0
N2				
Ln8	85	17,3	18	14,1
Ln12	89	18,2	14	10,9
Ln14	88	18,0	15	11,7
N3				
Ln16	95	19,4	8	6,3
UKUPNO	490	100,0	128	100,0

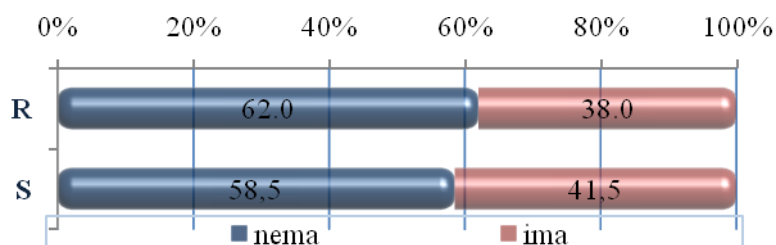


**Grafikon 4.21** Distribucija prisustva metastaza po grupama uklonjenih Ln

Zahvaćenost metastazama Ln13 pokazana je u Tabeli 4.21 i na Grafikonu 4.22. U grupi R, 19 pacijenata (38%) je imalo metastaze u Ln13 dok ih je u grupi S imalo 22 (41,5%). Zajedno sa grupom Ln17, ova grupa je najčešće zahvaćena kod karcinoma glave pankreasa. Ne postoji statistički značajna razlika u zahvaćenosti Ln13 među grupama ( $\chi^2=0,278$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.21** Zahvaćenost metastazama Ln13

Ln13	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
nema	31	62,0	31	58,5	62	60,2
ima	19	38,0	22	41,5	41	39,8
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0

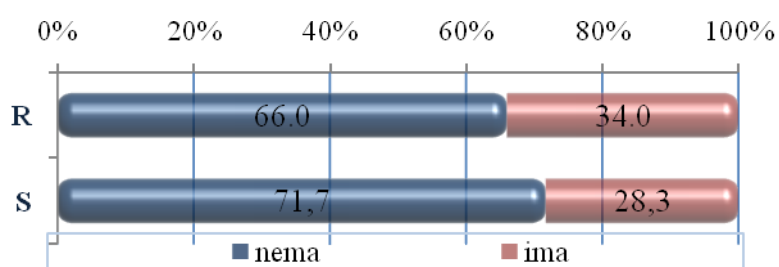


**Grafikon 4.22** Zahvaćenost metastazama Ln13

Zahvaćenost metastazama Ln17 po grupama i ukupno pokazana je u Tabeli 4.22 i na Grafikonu 4.23. Vidimo da je zahvaćenost ove grupe Ln u grupi R 34% (17 pacijenata) a u grupi S 28,3% (15 pacijenata). Ne postoji statistički značajna razlika u zahvaćenosti Ln17 među grupama ( $\chi^2= 0,077$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.22** Zahvaćenost metastazama Ln17

Ln17	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
nema	33	66,0	38	71,7	71	68,9
ima	17	34,0	15	28,3	32	31,1
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0

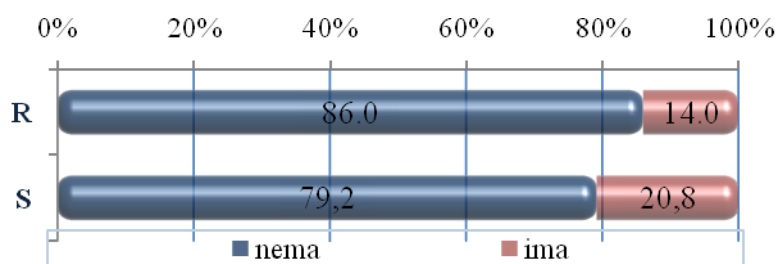


**Grafikon 4.23** Zahvaćenost metastazama Ln17

Zahvaćenost metastazama Ln8 u standardnoj odnosno radikalnoj grupi i ukupno prikazana je u Tabeli 4.23 i na Grafikonu 4.24. U grupi R, metastaze u Ln8 imalo je 7 pacijenata (14%) a u grupi S 11 pacijenata (20,8%). Ne postoji statistički značajna razlika u zahvaćenosti Ln8 među grupama ( $\chi^2=0,111$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.23** Zahvaćenost metastazama Ln8

Ln8	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
nema	43	86,0	42	79,2	85	82,5
ima	7	14,0	11	20,8	18	17,5
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0



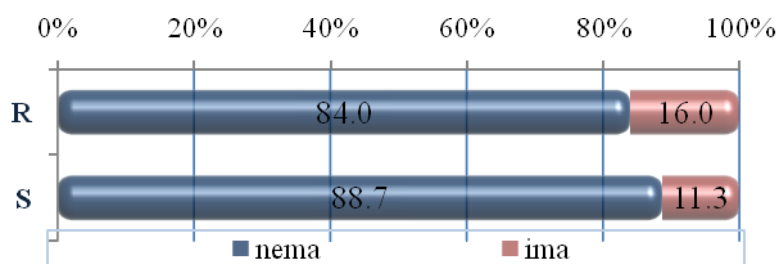
**Grafikon 4.24** Zahvaćenost metastazama Ln8

Incidenca metastaza u Ln12 u standardnoj odnosno radikalnoj grupi i ukupno prikazana je u Tabeli 4.24 i na Grafikonu 4.25. U grupi R, 8 pacijenata (16%) je imalo metastaze u Ln12 a 6 pacijenta (11,3%) u grupi S. Nema statistički značajne razlike u zahvaćenosti Ln12 među grupama ( $\chi^2=0,577$ ;  $p>0,05$ ).

Ln12 (hepatoduodenalnog ligamenta) se dele na Ln gornjeg (12a2, 12b2, 12p2) koje se uklanjaju pri radikalnoj proceduri i Ln donjeg dela hepatoduodenalnog ligamenta (12a1, 12b1, 12p1 i 12c) koje se uklanjaju pri standardnoj proceduri.

**Tabela 4.24** Zahvaćenost metastazama Ln12

LN12	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
nema	42	84,0	47	88,7	89	86,4
ima	8	16,0	6	11,3	14	13,6
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0

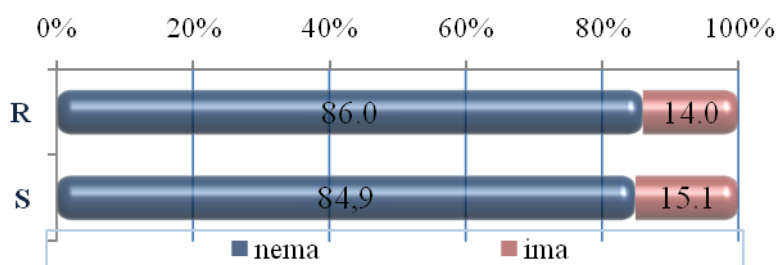


**Grafikon 4.25** Zahvaćenost metastazama Ln12

Zahvaćenost metastazama Ln14 u standardnoj odnosno radikalnoj grupi prikazana je u Tabeli 4.25 i na Grafikonu 4.26. U grupi R, metastaze u Ln14 imalo je 7 pacijenta (14%) a u grupi S imali su ih 8 pacijenata (15,1%). Ne postoji statistički značajna razlika u zahvaćenosti Ln14 među grupama ( $\chi^2=0,131$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.25** Zahvaćenost metastazama Ln14

Ln14	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
nema	43	86,0	45	84,9	88	85,4
ima	7	14,0	8	15,1	15	14,6
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0

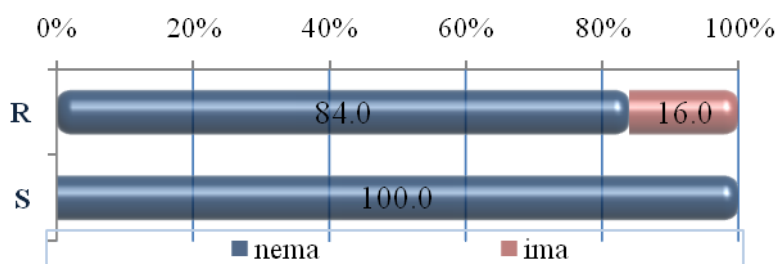


**Grafikon 4.26** Zahvaćenost metastazama Ln14

Zahvaćenosti metastazama Ln16 po grupama i ukupno prikazana je u Tabeli 4.26 i na Grafikonu 4.27. Vidimo da je u radikalnoj grupi metastaze u Ln16 imalo 8 pacijenata (16%) dok u standardnoj grupi niko nije imao metastaze u grupi Ln16. Postoji statistički značajna razlika u zahvaćenosti Ln16 među grupama ( $\chi^2=5,455$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabela 4.26** Zahvaćenost metastazama Ln16

Ln16	limfadenektomija				UKUPNO	
	radikalna		standardna		N	%
	N	%	N	%		
nema	42	84,0	53	100,0	95	92,2
ima	8	16,0	-	-	8	7,8
UKUPNO	50	100,0	53	100,0	103	100,0



**Grafikon 4.27** Zahvaćenost metastazama Ln16

#### 4.4 REZULTATI PREŽIVLJAVANJA

Ukupno srednje preživljavanje iznosilo je 26,6 meseci  $\pm$  1,7. Medijana preživljavanja operisanih bolesnika iznosila je 24 meseca (Tabela 4.27).

**Tabela 4.27** Prosečno vreme preživljavanja

Xsr	SE	95% CI		Median	SE	95% CI	
		od	do			od	do
26,614	1,745	23,194	30,034	24,000	1,885	20,306	27,694

Xsr – aritmetička sredina SE-standardna greška, CI-interval poverenja

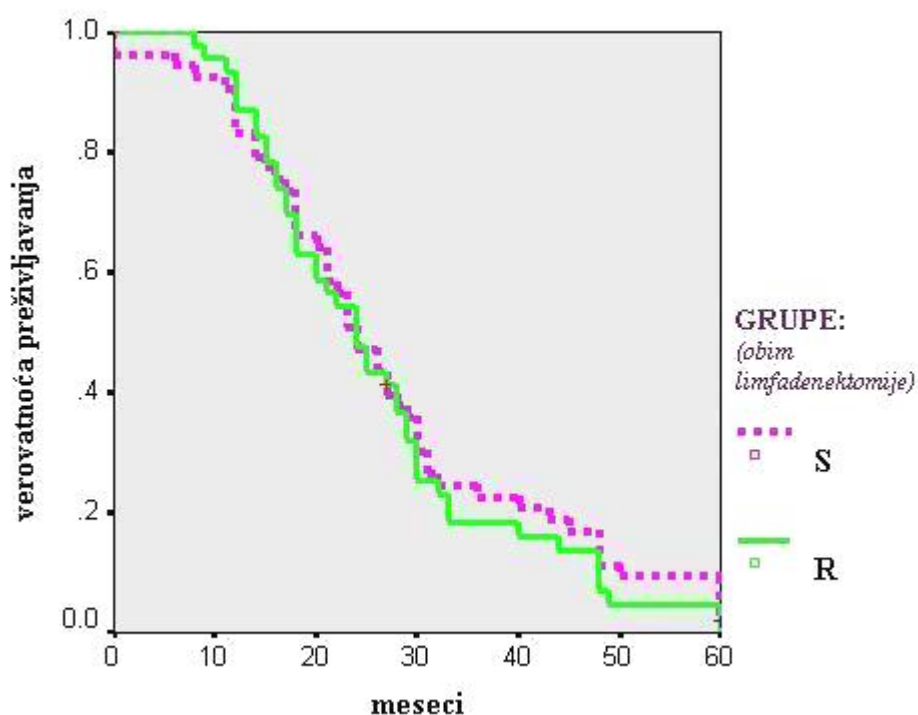
Srednje preživljavanje za radikalnu (R) odnosno standardnu (S) grupu iznosilo je 27 meseci  $\pm$  2.5 vs 26.3 meseci  $\pm$  2,5 a medijana preživljavanja bolesnika u radikalnoj odnosno standardnoj grupi iznosila je 24 meseca  $\pm$  3,2 vs 23 meseca  $\pm$  4,5 (Tabela 4.28).

**Tabela 4.28** Srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanja po grupama

grupa	Xsr	SE	95% CI		Median	SE	95% CI	
			od	do			od	do
R	26,964	2,461	22,140	31,788	24,000	3,175	17,777	30,223
S	26,276	2,471	21,432	31,119	23,000	4,485	14,209	31,791

Xsr – aritmetička sredina SE-standardna greška, CI-interval poverenja

Grafikon 4.28 prikazuje Kaplan-Meier-ovu krivu preživljavanja sa radikalnu i standardnu grupu. Nema značajne razlike u 5-godišnjem preživljavanju bolesnika operisanih standardnom i radikalnom operacijom (Log Rank=0,340; p=0,557).



**Grafikon 4.28** Krive preživljavanja za radikalnu i standardnu grupu

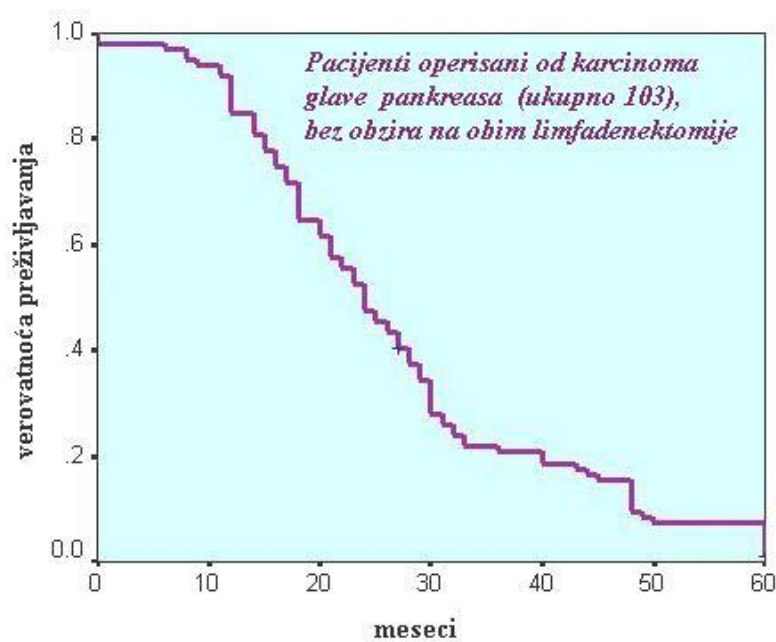
Ukupno 5-godišnje preživljavanje za sve pacijente iznosilo je 7,2%. U grupi pacijenata kod kojih je primenjena radikalna limfadenektomija, nakon petogodišnjeg perioda preživelo je 3,



a u grupi sa standardnom limfadenektomijom 4 pacijenta što daje stope preživljavanja od 6,4% i 8,0% za standardnu odnosno radikalnu grupu. Razlika nije bila statistički značajna (Tabela 4.29, Grafikon 4.28). Grafikon 4.29 pokazuje Kaplan-Meier-ovu krivu preživljavanja za sve pacijente.

**Tabela 4.29** Ukupno 5-godišnje preživljavanje pacijenata i preživljavanje po grupama

UKUPNO - umrlih		UKUPNO - živih	
N	%	N	%
90 od 97	92,8	7	7,2
<b>radikalna limfadenektomija</b>			
44 od 47	93,6	3	6,4
<b>standardna limfadenektomija</b>			
46 od 50	92,0	4	8,0



**Grafikon 4.29** Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za sve pacijente

### Preživljavanje prema stadijumu bolesti

Obzirom da u grupi S nije bilo pacijenata u stadijumu III, te da analiza za ovaj stadijum nije mogla biti urađena posebno, IIb i III stadijum su posmatrani i analizirani zajedno.

-**stadijum I** bolesti; srednje preživljavanje iznosilo je 49 meseci  $\pm$  4,2

-**stadijum IIa** bolesti; srednje preživljavanje iznosilo je 29,3 meseci  $\pm$  1,7

-**stadijum IIb i III** bolesti; srednje preživljavanje iznosilo je 19,3 meseci  $\pm$  1,5

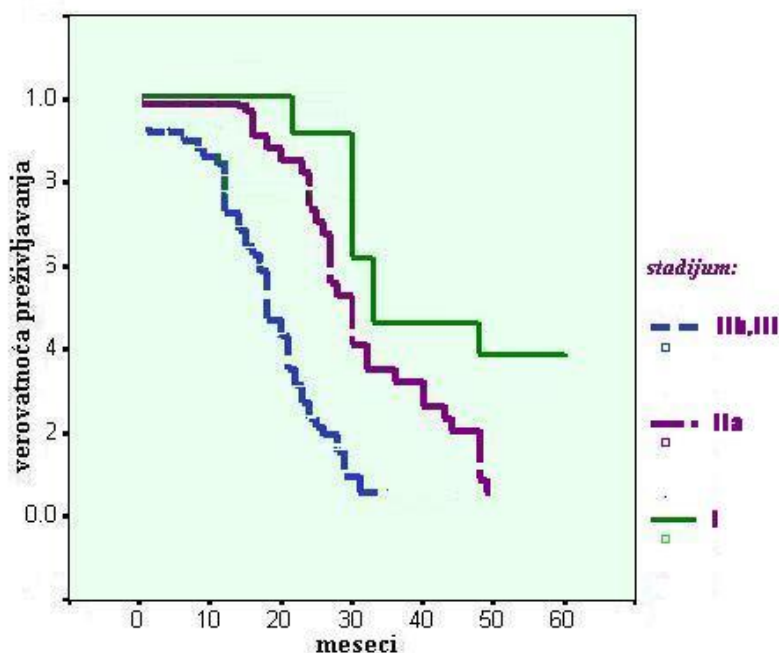
Za **medijane preživljavanja** prema stadijumu bolesti rezultati su sledeći:

-**stadijum I** bolesti; medijana preživljavanja bila je 46 meseci;

-**stadijum IIa** bolesti; medijana preživljavanja bila je 28 meseci  $\pm$  0,7;

-**stadijum IIb i III** bolesti; medijana preživljavanja bila je 24 meseci  $\pm$  1,9.

Postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na stadijum bolesti. (Log Rank=30,48;  $p < 0,0001$ ). Stadijum bolesti je dakle veoma značajan pojedinačni prognostički faktor preživljavanja. Na Grafikonu 4.30 prikazana je kriva preživljavanja za pojedine stadijume bolesti.

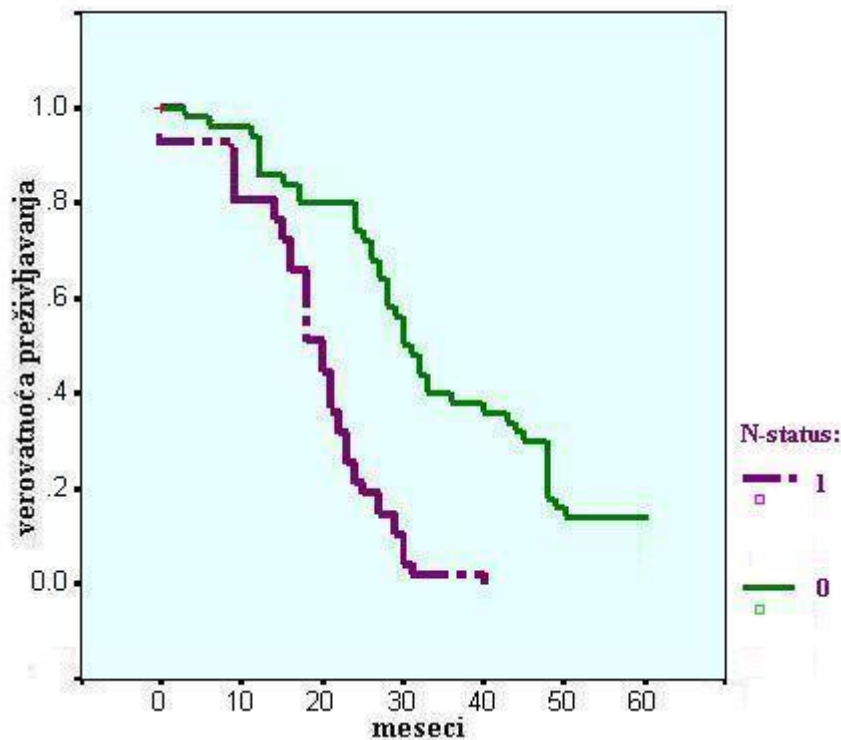


**Grafikon 4.30** Kriva preživljavanja prema stadijumu bolesti

### Preživljavanje u zavisnosti od N-statusa

Od pacijenata koji su bili sa N1-statusom, niko nije preživeo 5 godina te je 5-godišnje preživljavanje za pacijente sa N1-statusom bilo 0% što je i očekivano. Svih 7 pacijenata koji su preživeo 5 godina bili su sa N0-statusom što za N0 pacijente daje 5-godišnje

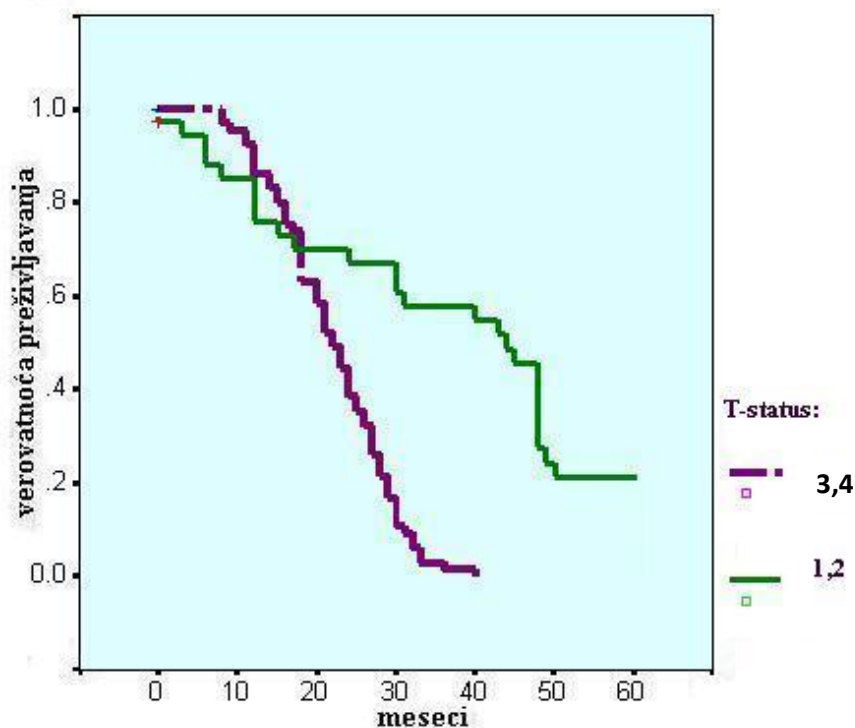
preživljavanje od 15,4%. Srednje vreme preživljavanja za pacijente sa N0-statusom iznosilo je 35,4 meseca  $\pm$  2,5 a za pacijente sa N1-statusom je bilo 18,3 meseci  $\pm$  1,5. Postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju pacijenata sa N0 odnosno N1-statusom (Log Rank=28,18;  $p < 0,0001$ ). Na Grafikonu 4.31 pokazana je KM kriva preživljavanja za pacijente sa N0 odnosno N1 statusom. N-status je dakle visoko značajan prognostički faktor u pacijenata sa karcinomom glave pankreasa.



**Grafikon 4.31** Kriva preživljavanja prema N-statusu

### Preživljavanje u zavisnosti od T-statusa

Prema T-statusu, pacijenti su grupisani u dve kategorije: T1-T2 i T3-T4 obzirom da statistička analiza nije mogla biti drugačije urađena jer u grupi S niko nije imao T4 tumor. Smatrali smo da je ovakav način grupisanja adekvatan jer su T1 i T2 tumori ograničeni na pankreas a T3 i T4 invadiraju okolne peripankreatične tkivno-vaskularne strukture. Srednje preživljavanje za pacijente sa tumorom T1-T2 bilo je 29,8 meseci  $\pm$  3,4 a za pacijente sa tumorima T3-T4 iznosilo je 24,3 meseci  $\pm$  1,6. Ukupno 5-godišnje preživljavanje za T1-T2 tumore bilo je 16,7% a za T3-T4 iznosilo je 0%. Niko od pacijenata sa T3-T4 tumorom nije preživeo 5 godina. Ipak, nema statistički značajne razlike u preživljavanju u odnosu na T-status (Log Rank=1,369;  $p=0,061$ ). Kaplan-Meier kriva preživljavanja za T-status prikazana je na Grafikonu 4.32.



**Grafikon 4.32** Kriva preživljavanja prema T-statusu

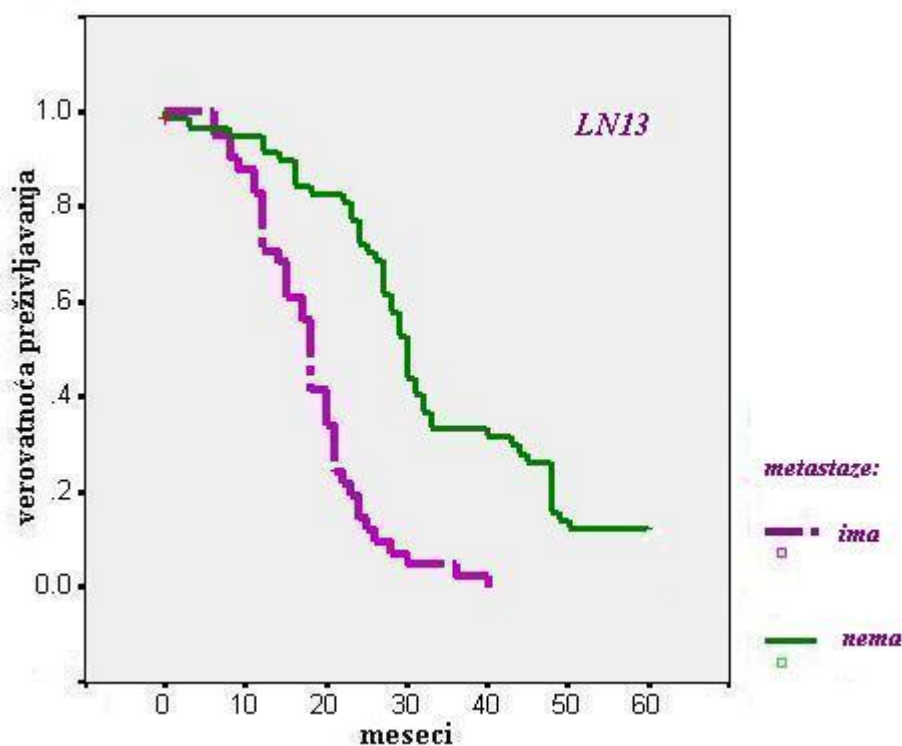
#### Preživljavanja prema statusu pojedinih grupa Ln

U Tabeli 4.30 pokazano je srednje preživljavanje i medijana preživljavanja za pacijente sa (+/-) Ln13. 5-godišnje preživljavanje za pacijente koji nemaju meta u Ln13 bilo je 11,1%. Postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na (+/-) Ln13. ( $\chi^2=28,8$ ;  $p<0,01$ ; Log Rank=26,69;  $p<0,0001$ ). KM kriva preživljavanja za pacijente sa (+/-) Ln13 prikazana je na Grafikonu 4.33.

**Tabela 4.30** Srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanja za pacijente sa +/- Ln13

metastaze	Xsr	SE	95% CI		Median	SE	95% CI	
			od	do			od	do
nema	31,806	2,204	27,486	36,125	28,000	1,200	25,648	30,352
ima	17,714	1,514	14,748	20,681	18,000	,445	17,128	18,872
UKUPNO	26,614	1,745	23,194	30,034	24,000	1,885	20,306	27,694

Xsr – aritmetička sredina SE-standardna greška, CI-interval poverenja



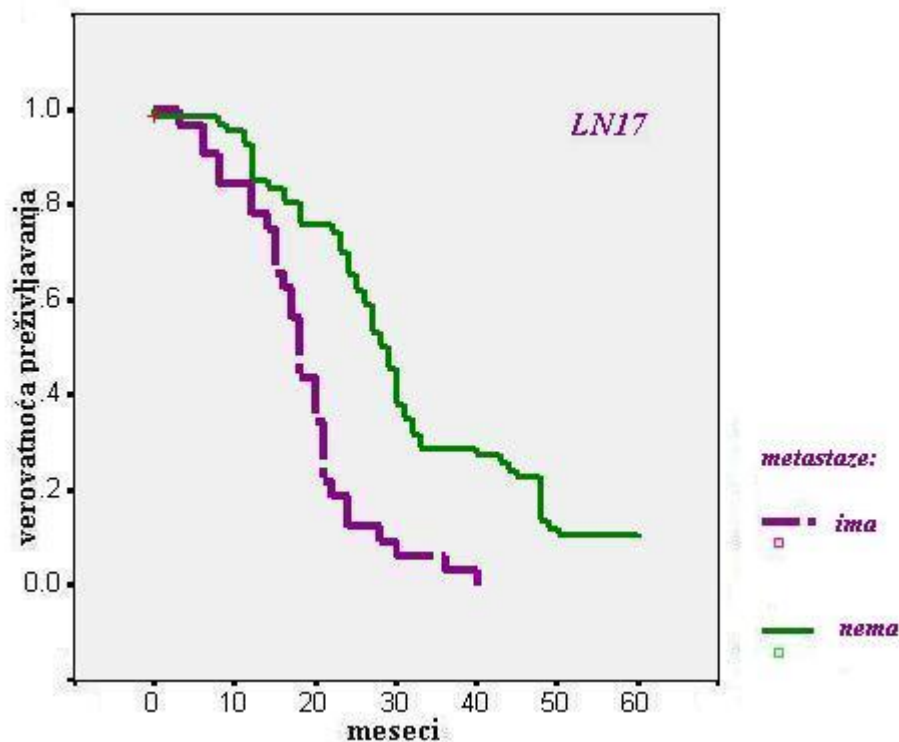
**Grafikon 4.33** KM kriva preživljavanja za (+/-) Ln13

U tabeli 4.31 pokazano je srednje preživljavanje i medijana preživljavanja za pacijente sa (+/-) Ln17. 5-godišnje preživljavanje za pacijente koji nemaju meta u Ln17 bilo je 10% (Grafikon 4.34). Postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na (+/-) Ln17 ( $\chi^2=11,9$ ;  $p<0,01$ ; Log Rank=28,13;  $p<0,0001$ ).

**Tabela 4.31** Srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanja za pacijente sa +/- Ln17

metastaze	Xsr	SE	95% CI		Median	SE	95% CI	
			od	do			od	do
nema	29,825	2,113	25,683	33,967	27,000	1,265	24,521	29,479
ima	19,059	2,240	14,668	23,449	18,000	0,686	16,655	19,345
UKUPNO	26,614	1,745	23,194	30,034	24,000	1,885	20,306	27,694

Xsr – aritmetička sredina SE-standardna greška, CI-interval poverenja



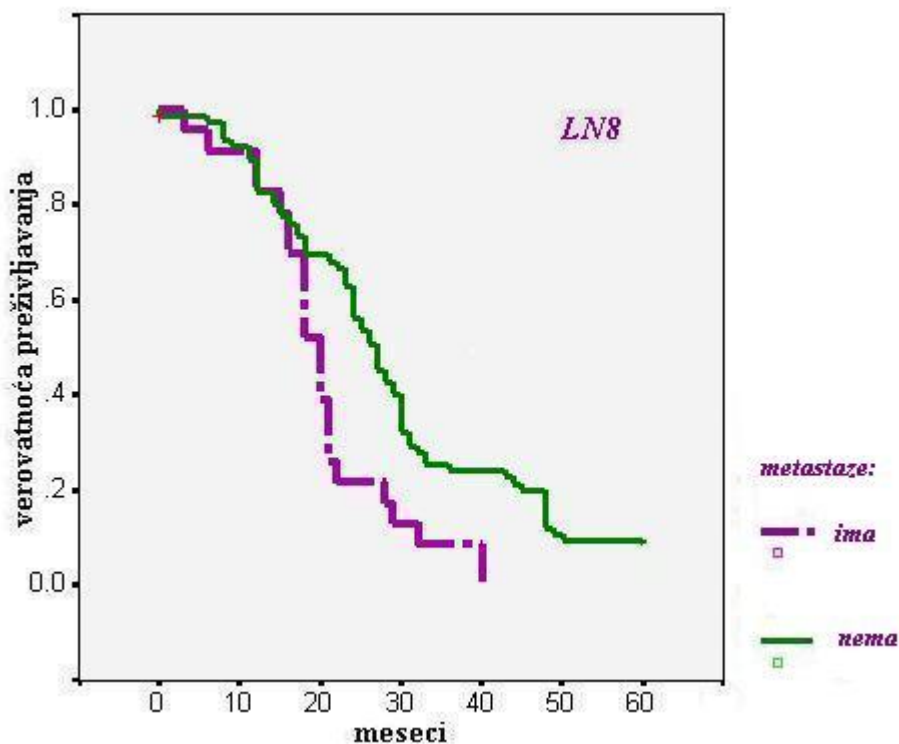
**Grafikon 4.34** KM kriva preživljavanja za (+/-) Ln17

U Tabeli 4.32 pokazano je srednje preživljavanje i medijana preživljavanja za pacijente sa (+/-) Ln8. 5-godišnje preživljavanje za pacijente bez meta u Ln8 bilo je 8.3% (Grafikon 4.35). Razlika u preživljavanju je statistički značajna ( $\chi^2=4$ ;  $p<0,05$ ; Log Rank=16,33;  $p=0,03$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabela 4.32** Srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanja za pacijente sa +/- Ln8

metastaze	Xsr	SE	95% CI		Median	SE	95% CI	
			od	do			od	do
nema	27,688	1,976	23,814	31,561	25,000	1,979	21,120	28,880
ima	20,889	2,746	15,507	26,271	20,000	2,981	14,156	25,844
UKUPNO	26,614	1,745	23,194	30,034	24,000	1,885	20,306	27,694

Xsr – aritmetička sredina SE-standardna greška, CI-interval poverenja



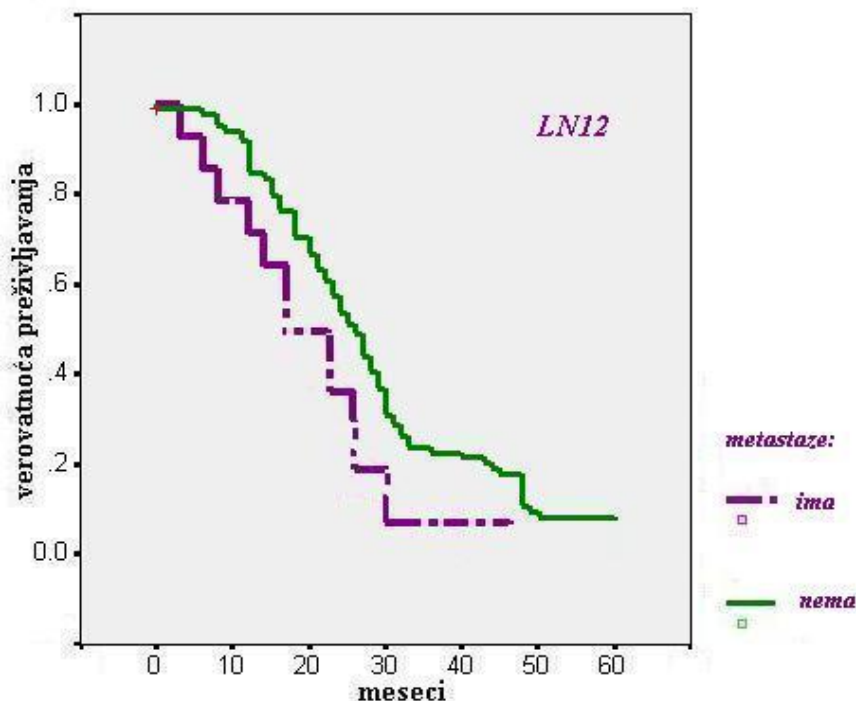
**Grafikon 4.35** KM kriva preživljavanja za (+/-) Ln8

U tabeli 4.33 pokazano je srednje preživljavanje i medijana preživljavanja za pacijente sa (+/-) Ln12. 5-godišnje preživljavanje za pacijente koji nemaju meta u Ln12 bilo je 8.2% (Grafikon 4.36). Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju među pacijentima sa +/- Ln12 (Log Rank=0,346; p=0,178; p>0,05).

**Tabela 4.33** Srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanja za pacijente sa +/- Ln12

metastaze	Xsr	SE	95% CI		Median	SE	95% CI	
			od	do			od	do
nema	27,653	1,936	23,859	31,447	25,000	2,000	21,081	28,919
ima	20,250	3,040	14,292	26,208	19,000	3,536	12,070	25,930
UKUPNO	26,614	1,745	23,194	30,034	24,000	1,885	20,306	27,694

Xsr – aritmetička sredina SE-standardna greška, CI-interval poverenja



**Grafikon 4.36** KM kriva preživljavanja za (+/-) Ln12

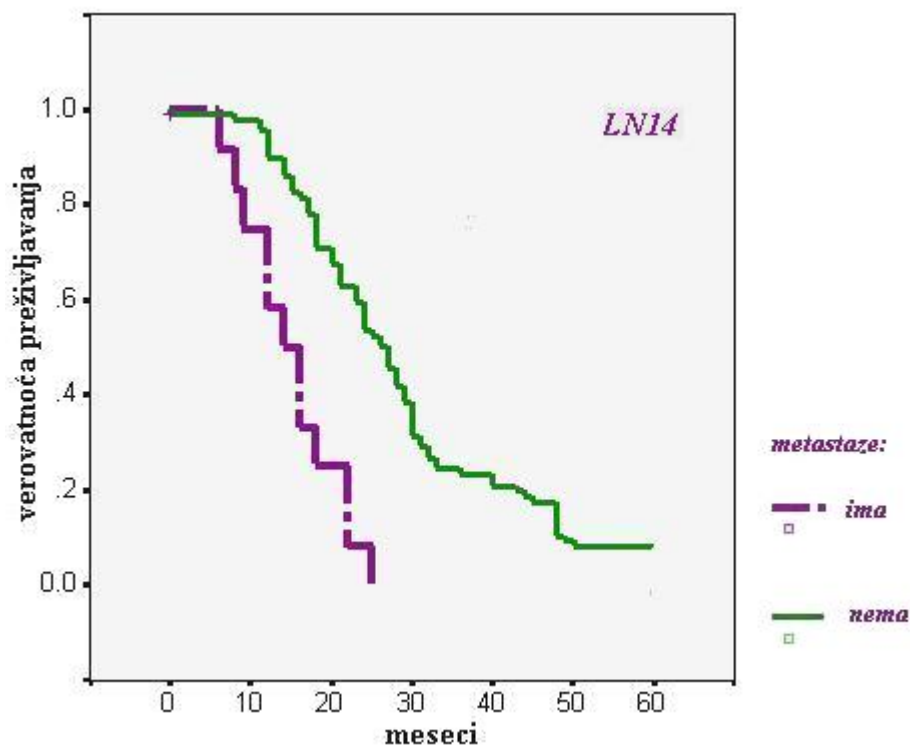
Srednje preživljavanje za pacijente sa pozitivnom Ln14 iznosilo je 18 meseci  $\pm$  1,7 a za one bez metastaza u ovoj grupi 28,2 meseci  $\pm$  2. Medijana preživljavanja za one sa metastazama u Ln14 bila je 19 meseci  $\pm$  0,7 a za pacijente sa negativnom Ln14 iznosila je 26 meseci  $\pm$  1,7 (Tabela 4.34). 5-godišnje preživljavanje za pacijente sa negativnom Ln14 bilo je 8,3% (Grafikon 4.37). Razlika u preživljavanju u odnosu na status Ln14 (+/-) je visoko statistički značajna ( $\chi^2=10,2$ ;  $p<0,01$ ; Log Rank=24,04;  $p<0,0001$ ).

**Tabela 4.34** Srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanja za pacijente sa +/- Ln14

metastaze	Xsr	SE	95% CI		Median	SE	95% CI	
			od	do			od	do
nema	28,229	1,965	24,377	32,081	26,000	1,732	22,605	29,395
ima	18,000	1,667	14,733	21,267	19,000	,707	17,614	20,386
UKUPNO	26,614	1,745	23,194	30,034	24,000	1,885	20,306	27,694

Xsr – aritmetička sredina SE-standardna greška, CI-interval poverenja





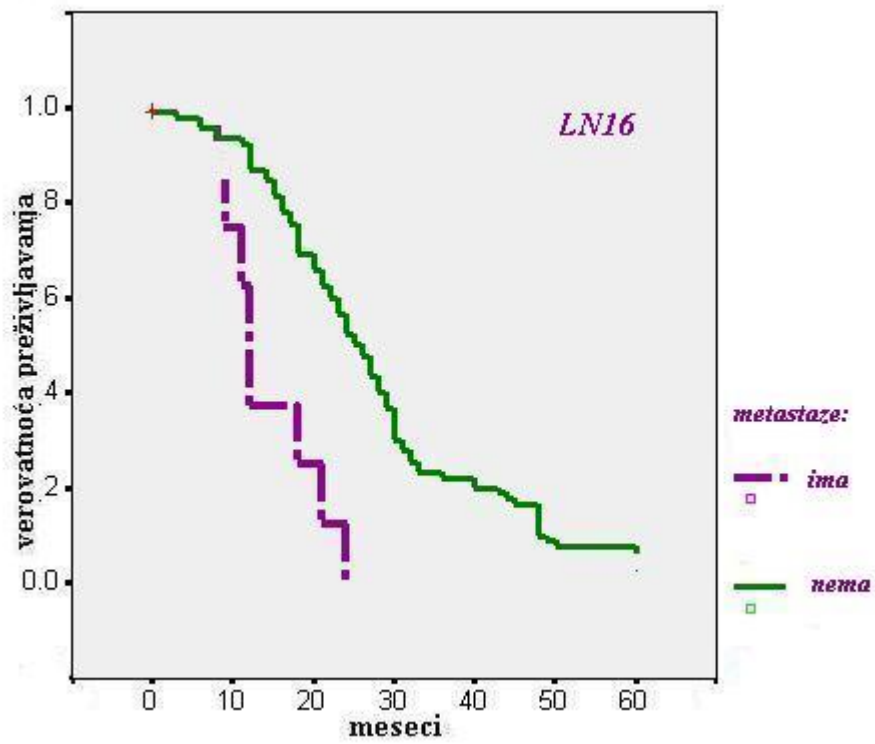
**Grafikon 4.37** KM kriva preživljavanja za (+/-) Ln14

U Tabeli 4.35 pokazano je srednje preživljavanje i medijana preživljavanja za pacijente sa (+/-) Ln16. 5-godišnje preživljavanje za pacijente koji nemaju meta u Ln16 bilo je 7,7% (Grafikon 4.38). Postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na (+/-) Ln16 ( $\chi^2=6,4$ ;  $p<0,05$ ; Log Rank=15,73;  $p=0,001$ ).

**Tabela 4.35** Srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanja za pacijente sa +/- Ln16

metastaze	Xsr	SE	95% CI		Median	SE	95% CI	
			od	do			od	do
nema	27,558	1,842	23,947	31,168	25,000	2,252	20,586	29,414
ima	16,800	3,056	10,810	22,790	20,000	10,954	,000	41,471
UKUPNO	26,614	1,745	23,194	30,034	24,000	1,885	20,306	27,694

Xsr – aritmetička sredina SE-standardna greška, CI-interval poverenja



Grafikon 4.38 KM kriva preživljavanja za (+/-) Ln16

#### 4.5 ANALIZA PREDIKTORA MORTALITETA

**Tabela 4.36** Prediktori mortaliteta kod bolesnika sa karcinomom glave pankreasa operisanih radikalnom i standardnom metodom

Ispitivana karakteristika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	p	RR	95%CI	p	RR	95%CI
LN14	0,003	3,279	1,479- 7,267	/	/	/
LN13	<0,000 1	4,766	2,545- 8,925	/	/	/
LN17	0,001	2,718	1,485- 4,977	/	/	/
LN16	0,020	3,147	1,198- 8,266	/	/	/
T	0,021	1,815	1,093- 3,015	0,008	3,978	1,429- 11,072
N	<0,000 1	4,601	2,500- 8,468	/	/	/
stadijum	<0,000 1	3,725	2,360- 5,880	<0,000 1	4,360	2,008-9,466

U univarijantnoj Cox-ovoj analizi kao značajni prediktori mortaliteta pojavljuju se: N-status, stadijum bolesti, T-status i zahvaćenost grupe Ln13, Ln14, Ln16 i Ln17. RR označava relativni rizik od smrtnog ishoda za pojedine prognostičke faktore (Tabela 4.36). U odnosu na N-status, možemo zaključiti da pacijenti sa metastazama u Ln imaju 4,6 puta veću verovatnoću da će umreti od pacijenata bez metastaza u Ln. Ovo potvrđuje stav da je N-status i statistički visoko značajan prediktor dugoročnog preživljavanja. Gledano po grupama Ln, pacijenti koji imaju metastaze u Ln14, imaju 3,3 puta veći relativni rizik od smrtnog ishoda u odnosu na one bez metastaza u Ln14. Za pacijente sa metastazama u Ln13 ovaj relativni rizik iznosi 4,8 a za pacijente sa metastazama u Ln17 i Ln16, relativni rizik od smrtnog ishoda je 2,7 odnosno 3,1.

Kada se posmatra stadijum bolesti, vidimo da se sa svakim sledećim stadijumom, relativni rizik od smrtnog ishoda, povećava 3,7 puta. Kada se posmatra T-status, vidimo da sa svakim sledećim T-statusom, relativni rizik od smrtnog ishoda raste 1,8 puta. Ovo praktično znači da pacijenti sa T3 tumorom, na primer, imaju gotovo 2 puta veću verovatnoću da će umreti, od pacijenata sa T2 tumorom. Najznačajniji prediktori mortaliteta kod pacijenata sa karcinomom glave pankreasa su, po opadajućem značaju, N-status, stadijum bolesti i T-status.

**Tabela 4.37** *Prediktori mortaliteta bolesnika sa karcinomom glave pankreasa operisanih radikalnom procedurom*

Ispitivana karakteristika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	p	RR	95%CI	p	RR	95%CI
LN14	0,049	3,244	1,004-10,482	/	/	/
LN12	0,007	5,187	1,560-17,243	0,044	3,864	1,036-14,405
LN13	<0,000 1	7,752	2,503-24,013	0,009	4,802	1,475-15,636
LN17	0,037	2,506	1,058-5,939	/	/	/
LN16	0,010	4,299	1,417-13,044	/	/	/
N	<0,000 1	5,260	2,192-12,624	/	/	/
stadijum	<0,000 1	3,614	1,967-6,639	0,003	2,844	1,438-5,624

U univarijantnoj Cox-ovoj analizi, u grupi R, kao značajni prediktori mortaliteta pronađeni su: N-status i stadijum bolesti. Od pojedinih grupa Ln, kao značajni prediktori mortaliteta, pokazali su se Ln13, Ln12, Ln16, LN14 i Ln17. Vrednosti relativnog rizika i njihov statistički značaj, prikazani su u Tabeli 4.37.

**Tabela 4.38** Prediktori mortaliteta bolesnika sa karcinomom glave pankreasa operisanih standardnom procedurom

Ispitivana karakteristika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	p	RR	95%CI	p	RR	95%CI
LN14	0,039	3,137	1,057- 9,312	/	/	/
LN8	0,008	4,602	1,487- 14,239	/	/	/
LN13	0,001	4,359	1,848- 10,282	/	/	/
LN17	0,021	2,763	1,163- 6,565	/	/	/
N	0,001	4,342	1,774- 10,631	/	/	/
stadijum	<0,000 1	4,360	2,008- 9,466	<0,000 1	4,360	2,008-9,466

U univarijantnoj Cox-ovoj analizi, u grupi S, kao značajni prediktori mortaliteta pronađeni su: stadijum bolesti i N-status. Od pojedinih grupa Ln, kao značajni prediktori mortaliteta, pokazali su se Ln8, Ln13, Ln14 i Ln17. Vrednosti relativnog rizika i njihov statistički značaj, prikazani su u Tabeli 4.38.

## 5. DISKUSIJA

Petogodišnje preživljavanje bolesnika reseciranih zbog karcinoma glave pankreasa u periodu od 1986-1993 bilo je manje od 5% dok je šezdesetih godina prošlog veka bilo svega oko 1%. Potencijalno kurativna resekcija može se uraditi kod svega 10-20% od kojih se kod većine može očekivati recidiv unutar godinu dana od operacije. Nakon resekcije prosečna dužina preživljavanja iznosi 14,3 meseci a neresecirani umiru unutar 4,9 meseci.<sup>309</sup> Danas je 5-godišnje preživljavanje kod reseciranih oko 14-20% u velikim serijama a za tumore manje od 3 cm i do 30%. Veće 5-godišnje preživljavanje kod karcinoma glave pankreasa, više od 40%, zapaženo je samo u pacijenata bez metastaza u Ln<sup>314</sup> kojih je, kao što je poznato, u vreme postavljanja dijagnoze, vrlo malo. U jednoj studiji je pokazano da i do 75% pacijenata koji su u stadijumu I bolesti, mogu imati mikrometastaze bar u jednoj Ln u vreme operacije. S druge strane, stopa recidiva ovog karcinoma je ekstremno visoka i iznosi preko 80%. Zbog svega navedenog, jasno je da je R0 resekcija najvažniji pojedinačni faktor u determinisanju dugoročnog preživljavanja pacijenata sa karcinomom glave pankreasa.<sup>311</sup> Zato su, proteklih decenija, činjeni veliki i brojni naponi u smislu povećavanja radikalnosti DP, ne bi li se, po svaku cenu, obezbedio R0 status odnosno resekcija učinila kurabilnom ili bar potencijalno kurabilnom.

U našu studiju bilo je uključeno 103 pacijenta. Radikalna limfadenektomija je bila metoda izbora kod 50 (48,5%) pacijenata (grupa R) dok je standardna limfadenektomija rađena kod 53 (51,5%) pacijenata (grupa S).

Iako je ukupan broj slučajeva gotovo jednak među muškarcima i ženama, ovaj tumor je ipak nešto češći kod muškaraca sa 4,6 slučajeva na 100,000 za muškarce i 3,3 na 100,000 za žene što daje odnos M:Ž=1,4:1. U našoj studiji bilo je 60 muškaraca i 43 žene što daje odnos M:Ž od 1,4:1. U grupi R bilo je 29 (58,8%) muškaraca i 21 (42,0%) žena dok je u grupi S bilo 31 (58,5%) muškaraca i 22 (41,5%) žene. Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti polova između dve grupe. Dosadašnje studije nisu pokazale značajan uticaj pola na preživljavanje.

Pik incidence javljanja karcinoma pankreasa je između 65 i 75 godine života. Tako je u 7. deceniji života rizik za oboljevanje od karcinoma pankreasa čak 40 puta veći nego u 4. deceniji. Prosečna starost pacijenata u grupi R bila je 60,7 godina dok je u grupi S iznosila 65,5 godina. Pacijenti u grupi S su u proseku stariji od pacijenata u grupi R ali ta razlika nije bila statistički značajna. Iako je uvreženo mišljenje da kod mlađih ljudi bolest brže napreduje

za sada nije dokazano da je životna dob značajan prediktor preživljavanja obolelih od raka pankreasa.

Kod svih pacijenata smo rutinski određivali nivo serumskog CA 19-9. CEA nije specifični tumor-marker za karcinom pankreasa i može biti povišen u gotovo svih tumora digestivnog trakta. Zbog niske specifičnosti i senzitivnosti, ispod 50%, nema značaja u diferencijalnoj dijagnozi raka pankreasa. CA 19-9 je jedini, lako dostupni marker, koji ima svoje mesto u preoperativnom dijagnostičkom algoritmu i stejdžingu.<sup>145-148</sup> Njegova specifičnost iznosi između 73 i 95%. Visoke vrednosti ovog markera (>600 kU/L) govore u prilog visoke verovatnoće neresektabilnosti lezije.<sup>149,150</sup> Ovo naravno ne sme da isključi dalja radiološka ispitivanja. U našoj studiji, srednja vrednost CA 19-9 u grupi R iznosila je 171,7 kU/L dok je u grupi S bila 159,9 kU/L. Razlika među grupama nije bila statistički značajna. Treba reći da niske vrednosti CA 19-9 (<100 kU/L) mogu biti indikacija i za stejdžing laparoskopiju (SL). Skorašnja studija iz *Fox-Chase Cancer Center*-a pokazala je ipak nisku dijagnostičku vrednost SL kod 63 pacijenta sa nivoom CA 19-9 ispod 100 kU/L. Nijedan od ovih pacijenata nije imao metastatsku bolest.<sup>151,152</sup> Ograničenja ovog tumorskog markera kao što su niska specifičnost, nedostatak ekspresije u oko 7-10% opšte populacije i povišene vrednosti koje se mogu videti kod hroničnog pankreatitisa, ciroze jetre i ikteričnih pacijenata, limitiraju njegove mogućnosti u otkrivanju raka pankreasa. Ipak, ovaj marker ima nesumnjivo svoj značaj u praćenju toka i detekciji recidiva bolesti. *Screening* duodenalnog soka ili FNA aspirata na mutacije K-Ras gena, može omogućiti detekciju ranog karcinoma s obzirom da je ova mutacija prisutna u više od 80% karcinoma pankreasa. Čitava paleta drugih tumorskih markera kao što su CA 125, CA 494, CA 72-4, CA 242, CA 50, SPAN-1 i DU-PAN2 je opisana u pokušaju dijagnostikovanja karcinoma pankreasa. Iako su neki od rezultata bili obećavajući, određivanje većine je teško izvodljivo i skupo u poređenju sa CA 19-9. Treba reći da za sada ne postoji visoko specifičan i senzitivan tumorski marker koji bi se mogao sa pouzdanošću koristiti u dijagnostikovanju pankreasnog karcinoma.

Kod svih pacijenata je rutinski određivan nivo serumskog bilirubina. Srednja vrednost serumskog bilirubina u grupi R bila je 248,1  $\mu\text{mol/L}$  (5,5-907) dok je u grupi S ova vrednost iznosila 179,5  $\mu\text{mol/L}$  (7,1-917). Nije bilo značajne razlike u vrednostima serumskog bilirubina među grupama. Mi smo kod pacijenata sa vrednostima bilirubina >300  $\mu\text{mol/L}$  rutinski radili preoperativnu bilijarnu drenažu. Za bilijarnu drenažu korišćene su metode ERCP sa plasiranjem stenta i PTBD (perkutana transhepatična bilijarna drenaža).

Prosečno vreme trajanja operacije u grupi R bilo je 445 min. (240-840 min.) dok je u grupi S iznosilo 342 min. (210-400 min.) Kada se ove vrednosti uporede vidi se da su radikalne procedure trajale značajno duže od standardnih. Ova razlika bila je i visoko statistički značajna. Duže trajanje radikalnih procedura je očekivano pa i opravdano zbog znatno obimnije disekcije koja se pri njima vrši. Ekstenzivna disekcija limfnih nodusa, retroperitonealnog mekog tkiva, naročito nervnih plekusa i limfnih sudova duž celog obima arterije mezenterike superior kao i potencijalne resekcije okolnih zahvaćenih organa, čine ekstenzivnu radikalnu proceduru neminovno dužom od standardne. Prema rezultatima dosadašnjih studija, vreme trajanja operacije nije bilo značajan faktor preživljavanja bolesnika sa karcinomom glave pankreasa. Ipak, treba uvek imati na umu da pacijente ne treba bespotrebno izlagati produženom dejstvu anestezije što može biti od važnosti kod rizičnih grupa.

Broj uklonjenih Ln pri standardnoj resekciji bio je u proseku 17,3 (12-23) a pri radikalnoj 23,5 (18-36). Svim pacijentima u grupi R uklanjani su i limfni nodusi gornje polovine hepatoduodenalnog ligamenta (12a1, 12b1, 12p1, 12c), uz gornju i posebnu hepatičnu arteriju (8a i 8p), uz ishodište i levu stranu AMS (14a, 14c i 14d) i interaortokavalno od nivoa celijačnog trunkusa do nivoa leve renalne vene i naniže do ishodišta donje mezenterične arterije (16a2 i 16b1). Razlika u broju uklonjenih Ln je bila visoko statistički značajna. Ovaj rezultat je očekivan ali i „poželjan“ jer se smatra da se kod standardne resekcije ne bi smelo dobiti manje od 10 Ln pa do 20 dok je kod radikalne resekcije taj opseg od 20 do 40 limfnih nodusa.

U rezultatima velikih objavljenih serija DP, stopa postoperativnog morbiditeta se kretala od 31-47% a stopa mortaliteta od 1-4%.<sup>271-274</sup> U visoko specijalizovanim centrima stope perioperativnog mortaliteta kreću se danas od 2-3% što predstavlja izuzetno dostignuće i veliki napredak u hirurgiji raka pankreasa u poslednjih 30 godina. Stope morbiditeta i dalje su ostale relativno visoke, obzirom na samu tehičku zahtevnost procedure kao i komplikacije koje se mogu javiti a nisu u direktnoj vezi sa hirurškom intervencijom (kardiorespiratorne komplikacije, tromboza dubokih vena, plućni trombo-embolizam, cerebrovaskularni akcidenti, urinarne infekcije i drugo). Komplikacije u vezi sa samom hirurškom intervencijom uključuju pankreasnu fistulu, usporeno gastrično pražnjenje, bilijarnu fistulu, krvarenje, intra-abdominalne apscese, pankreatitis, holangitis, infekcije rane i reoperacije.



U našoj studiji, u grupi R 23 pacijenta (46,0%) je imalo neki tip postoperativne komplikacije dok je u grupi S neku od komplikacija imalo njih 14 (26,4%). Razlika je bila statistički značajna. Značajno veći morbiditet kod radikalne procedure posledica je najviše znatno veće incidence usporenog gastričnog pražnjenja u grupi R (10 vs 3). Jedna od najvećih studija koja je poredila rezultate hirurškog lečenja pacijenata sa standardnom i ekstenzivnom limfadenektomijom kod PD, uključivala je 294 pacijenta i objavljena je 2002.<sup>268</sup> a njeni rezultati su dopunjeni 2005. od strane Yeo-a i sar. Pacijenti su randomizirani u dve grupe nakon što su intraoperativno verifikovane *tumor-free* linije resekcije (R0). PPDP je rađena kod pacijenata sa standardnom limfadenektomija dok je u grupi sa ekstenzivnom limfadenektomijom uglavnom rađena klasična DP. Stopa mortaliteta i preživljavanje bili su vrlo slični među grupama ali je stopa morbiditeta bila značajno viša u grupi sa ekstenzivnom disekcijom Ln (43% vs 29%) u prvom redu zbog veće učestalosti DGE i pankreasnih fistula. Treba reći da je ova studija uključivala pacijente sa svim podtipovima periampularnih neoplazmi i da su karcinomi pankreasa činili oko 57% slučajeva. Stoga je jasno da je veća učestalost pankreasnih fistula u ovoj studiji posledica kvaliteta tkiva samog pankreasa („mek pankreas“) kod onih pacijenata koji su imali neki od drugih tipova periampularnih neoplazmi (distalni holedoh, duodenum, ampula Vateri). Rezultati velike većine svetskih studija pokazali su da se ekstenzivne procedure mogu raditi sa prihvatljivim i vrlo sličnim stopama morbiditeta kao i standardne procedure.

U velikim serijama stope pankreasnih fistula se kreću od 2-12%.<sup>271-274</sup> Ovi podaci govore u prilog prihvatljive stope fistula od 5-10% nakod DP ali u slučajevima gde je tkivo pankreasa čvrste konzistencije a glavni pankreasni vod širok. Ovo se ne odnosi na pacijente sa mekim pankreasom i uskim Wirsung-ovim kanalom kod kojih se fistule javljaju i u 20-30% slučajeva. Incidenca pankreasne fistule u našoj studiji bila je 18,3% odnosno zabeležena je kod 11 pacijenata. U grupi R, pankreasnu fistulu imalo je 12 pacijenata (24%) a u grupi S je registrovana kod 8 pacijenta (15,1%). Ova razlika, koja nije bila statistički značajna, nije posledica stepena ekstenzivnosti hirurške procedure već najverovatnije same hirurške tehnike šivenja pankreatikojejuno-anastomoze. Kod svih pacijenata PJA je kreirana u dva sloja, *duct-to-mucosa* tehnikom, koja je postala zlatni standard u pankreasnoj rekonstrukciji. Takođe, intraoperativno svi pacijenti su dobijali analoge somatostatina (sandostatin). Specifična terapija pankreasne fistule podrazumevala je obustavu unosa per os, primenu sandostatina u trajanju od najmanje 10 dana u dozi od 3 x 0,5 i. j., primenu antibiotika širokog spektra i reoperaciju. Pankreasna fistula kao najozbiljnija komplikacija DP, dovodi i

do povećanja ukupnog postoperativnog morbiditeta, dovodeći do postoperativnih krvarenja, intra-abdominalnih kolekcija/apscesa, odlaganja početka peroralnog unosa a ponekad i reoperacije. Pankreasne fistule danas ne doprinose značajno povećanju mortaliteta nakon Whipple-ove operacije.<sup>275</sup> U velikoj seriji od 2644 pacijenta objavljenoj 1991. analizirane su stope fistula u zavisnosti od primarne dijagnoze. Najniža stopa fistula (5%) zabeležena je kod pacijenata sa hroničnim pankreatitisom, 12% kod karcinoma pankreasa, 15% kod ampularnog karcinoma i 33% kod karcinoma distalnog holecista. U većini slučajeva, fistule se tretiraju konzervativno. Okosnice konzervativnog tretmana su široka i adekvatna drenaža, primena analoga somatostatina i TPN. Drenovi plasirani intraoperativno obično su dovoljni ali ponekad je neophodna primena i interventno-radioloških metoda ukoliko su prisutne kolekcije koje se ne mogu drugačije drenirati. Snažna antibiotska terapija je neophodna mera potpore, jer su znaci infekcije često prisutni. Primena analoga somatostatina u prevenciji i terapiji pankreasnih fistula, bila je predmet ispitivanja brojnih randomiziranih, kontrolisanih studija.<sup>277-282</sup> Inicijalno, kliničke studije iz Evrope su jasno potvrdile efikasnost analoga somatostatina što kasnije nekoliko studija iz USA nije uspelo da ponovi. Ipak, najnovija meta-analiza koja je uključivala 1918 pacijenata, definitivno je potvrdila i dokazala njihovu efikasnost u smanjenju ukupnog morbiditeta i komplikacija vezanih za pankreas.<sup>283</sup> Uprkos svim merama kod nekih pacijenata ne dolazi do poboljšanja i oni se klinički dalje komplikuju i pogoršavaju. Kada se iscrpu sve mere konzervativnog tretmana, indikovana je reoperacija. Kod pacijenata sa protražovanom i nekontrolisanom fistulom česta su masivna krvarenja kao posledica nagrizanja ligatura pankreasnim sokom, rupturi pseudoaneurizme a. gastroduodenalis ili disrupcije PJA i životno ugrožavajuća sepsa. Reoperacija obično podrazumeva lapažu i dodavanje šavova (*repair*) na mesto curenja uz peripankreasnu drenažu. Druge opcije su konverzija PJA u PGA ili konverzija u *Roux-en-Y* PJA i konačno totalna pankreatektomija. Stopa reoperacija varira od 10-55%.<sup>274,275</sup> Cullen i sar.<sup>286</sup> objavili su da je kod 15% njihovih pacijenata rađena hirurška reintervencija od čega je kod 6% urađena totalizacija pankreatektomije a 8% je nakon relaparotomije umrlo zbog komplikacija vezanih direktno za pankreasnu fistulu. U studiji Oussoultzoglou-a i sar., 52,9% pacijenata sa fistulom je zahtevalo reoperaciju u grupi sa PJA sa mortalitetom od 22,2% dok je u grupi sa PGA, broj reoperisanih pacijenata bio znatno manji.<sup>284</sup> Smatra se da totalizacija pankreatektomije može spasiti oko 50% pacijenata.<sup>287</sup>

Stopa usporenog gastričnog pražnjenja (DGE), nakon Whipple-ove operacije je od 7-16%. U mnogim velikim serijama, DGE je najčešća komplikacija nakon DP. Objašnjenja

etiopatogeneze DGE su različita. Neki autori tvrde da je DGE posledica uklanjanja duodenalnog *pace-maker*-a tokom DP. Drugi smatraju da je DGE znak prisustva neke druge intra-abdominalne komplikacije, kao što su apsces ili pankreasna fistula.<sup>288</sup> U svakom slučaju DGE produžava bolničko lečenje i njegove troškove a pacijenta izlaže potencijalnim komplikacijama TPN-a. Uvreženo je mišljenje da je stopa DGE veća nakon DP nego nakon PPDP. Nasuprot tome, neke studije su došle su do sasvim suprotnih rezultata kao na primer studija Jimenez i sar. u smislu da je stopa DGE veća nakon PPDP nego posle klasične DP.<sup>269</sup> Kada se utvrdi da postoji DGE, tretman je složen i multifaktorijalan. Dekompresija želuca je imperativ kod pacijenata sa čestim povraćanjem, prevenirajući aspiraciju želudačnog sadržaja i omogućavajući veći komfor za pacijenta. Često je samo duže ostavljanje NG sonde dovoljno da se funkcija digestivnog trakta oporavi. Prokinetici su, takodje, od koristi u tretmanu DGE i metoklopramid spada u prvu liniju medikamenata za lečenje ove komplikacije. Drugi važan agens je eritromicin, agonist motilina. U randomiziranoj kontrolisanoj studiji, pokazano je da eritromicin znatno snižava stopu DGE, nakon DP, i to sa 30 na 19%.<sup>289</sup> DGE se takođe, može javiti kao posledica mehaničkog suženja GEA ili DEA. Neki hirurzi su našli da intraoperativna dilatacija pilorusa i duodenuma može smanjiti stopu DGE.<sup>290</sup> DGE ima direktan uticaj na postoperativni nutritivni status. Slaba nutricija može dovesti do brojnih komplikacija kao što su usporeno zaceljivanje tkiva i slabljenje imunog statusa. Stoga je adekvatni kalorijski unos od prvorazrednog značaja. Kad god je to moguće, prednost treba dati enteralnom unosu u odnosu na TPN, zbog bolje kalorijske apsorpcije i bioraspoloživosti. Enteralni unos zahteva plasiranje nazojejunalnog ili gastrojejunalnog tubusa. Ovaj poslednji se može profilaktički postavljati kod starijih pacijenata u cilju bržeg oporavka i otpusta iz bolnice.<sup>291</sup> Na kraju, rezistentni DGE, može zahtevati TPN. Savremene TPN formule uključuju suplementaciju lipidima što se pokazalo efikasnim u održavanju adekvatnog nutritivnog balansa. DGE se gotovo uvek može rešiti konzervativno mada je nekada potrebno i nekoliko nedelja da se stanje digestivnog trakta normalizuje. Reoperacija je veoma retko potrebna.

U našoj studiji stopa DGE bila je registrovana kod 13. U grupi R stopa DGE je registrovana kod 10 pacijenata (20%) a u grupi S kod njih 3 (5,7%). Razlika u stopi DGE među ispitivanim grupama je bila statistički značajna što je verovatno bio i glavni razlog značajno dužeg ležanja u bolnici nakon operacije kod pacijenata operisanih radikalnom procedurom. U našoj studiji kod svih pacijenata DGE je rešena konzervativno, produženim držanjem NG-sonde i prokineticima. Objašnjenje za veću incidencu DGE u grupi R, leži verovatno u tome

što je kod ovih pacijenata rađena ekstenzivna limfadenektomija a time i ekstenzivnije uklanjanje ekstrapankreatičnih nervnih pleksusa. Gotovo je sigurno da uklanjanje nervnih pleksusa pri ekstenzivnim disekcijama, može biti uzrok prolazne pareze i hipomotiliteta gornjih partija digestivnog trakta. Nakon što su od strane pojedinih autora iznete tvrdnje da je stopa DGE veća nakon PPDP u odnosu na klasičnu DP, dve velike randomizirane kontrolisane studije iz Švajcarske i Holandije su nedvosmisleno dokazale da su ove procedure podjednako adekvatne u svim aspektima.<sup>266,267</sup> Još jedna velika studija iz SAD je pokazala da se pri klasičnoj Whipple-ovoj operaciji, zahvaljujući distalnoj gastrektomiji, dobije u proseku svega 3-4 više Ln a metastaze u tim limfnim nodusima prisutne su u svega 5% slučajeva.<sup>268</sup> PPDP je danas standard i kontraindikovana je samo ukoliko postoji invazija proksimalnog duodenuma, makroskopski („metastatski“-*ex tempore*) izmenjene peripilorične Ln ili ishemija duodenalnog cuff-a. Mi smo kod svih pacijenata radili PPDP. Kod svih pacijenata duodenojejunostomiju smo radili antekolično sa enteroenteroanastomozom (Braun). Smatramo da položaj anastomoze u odnosu na mezokolon, nema značajnog uticaja na stopu DGE, mada je drugačije mišljenje ranije bilo uobičajeno.

Bilijarna fistula se može manifestovati kao curenje žučnog sadržaja na abdominalni dren i/ili formiranje intra-abdominalnih kolekcija žuči. Bilijarna fistula predstavlja pojavu bilo koje količine žuči na dren posle operacije. Relativno je retka komplikacija nakon DP i sklona je spontanom zatvaranju. Curenje žuči sa hepatikojejunostomije može biti posledica neadekvatne hirurške tehnike, uskog lumena hepato-holedohusa ili jednostavno nešto kasnijeg uspostavljanja pasaže digestivnog trakta. Dok je fistula spoljna i kontrolisana može se čekati da se spontano zatvori. Reoperacije su retko potrebne, izuzev u slučaju formiranja intra-abdominalnih kolekcija žuči i/ili apsecesa odnosno lokalizovanog a ređe difuznog bilijarnog peritonitisa. U svakom slučaju bilijarna fistula produžava ležanje u bolnici a time i troškove lečenja. Mi smo bilijarnu fistulu registrovali kod 5 pacijenata u grupi R (10%) i 5 pacijenata u grupi S (9,4%). Razlika kao što se vidi, nije bila statistički značajna. Kod svih pacijenata, bilijarna fistula se spontano zatvorila po uspostavljanju motiliteta digestivnog trakta. Kod naših pacijenata hepatiko-jejunostomija je rađena po tipu T-L anastomoze sa 60-80 cm dugom izolovanom vijugom jejunuma izolovanom po Roux-u, u jednom sloju pojedinačnim šavovima.

Postoperativno krvarenje nakon DP je ozbiljna i potencijalno životno ugrožavajuća komplikacija koja se javlja kod 5-16% pacijenata nakon DP. Može se javiti kao rano (manje od 24 časa nakon inicijalne operacije) koje je, najčešće, posledica neadekvatne hemostaze i

kao odloženo (više od 24 časa nakon inicijalne operacije) kada je obično u vezi sa curenjem sa PJA i konsekventnom erozijom krvnih sudova. Različite tehničke manjkavosti u radu mogu biti uzrok ranog postoperativnog krvarenja, bez obzira na njegovo mesto, kao što su veliki razmak između susednih šavova na anastomozi (>3-4 mm), inkompletni transfiksacioni šavovi i spad ligatura. Postoperativno popuštanje vazospazma malih krvnih sudova na resekcionoj liniji pankreasa, udaljenost između susednih šavova veća od 3-4 mm i loša anatomski pozicija (aproksimacija) slojeva sa neuključivanjem submukoze jejunuma ili želuca u šavnu liniju, mogu biti uzroci ranog postoperativnog krvarenja sa šavnih linija PJA ili PGA. Prema našem iskustvu, najčešći izvor ranog krvarenja (više od 50%) su manje pritoke portne vene koje se podvezuju kako bi se portna vena u potpunosti mogla odvojiti od pankreasa a time i SMA od uncinatnog nastavka. U našoj studiji bilo je 2 slučaja postoperativnog krvarenja (4%) u grupi R dok je u grupi S jedan pacijent (1,9%) imao postoperativno krvarenje. Uzrok postoperativnog krvarenja kod 2 pacijenta iz grupe R je bio spad ligature sa a. gastroduodenalis a kod jednog pacijenta iz grupe S, krvarenje iz podvezanih pritoka portne vene. Najbolja prevencija ranog postoperativnog krvarenja je dobra operativna tehnika i besprekorna hemostaza. Erozijske želuca i stres ulkus treba prevenirati intraoperativnom administracijom inhibitora protonske pumpe. Dalje, veliki krvni sudovi poput a. gastroduodenalis, moraju se sigurno podvezati šavnim ligaturama. Treba uvek pažljivo pregledati regiju oko gornjih mezenteričnih krvnih sudova i portne vene odakle je pankreas odvojen i to pre započinjanja kreiranja anastomoze. Takođe treba obratiti pažnju na oblast ispod mezenteričnih krvnih sudova, odakle se duodeno-jejunalna fleksura mobilise i resekira, zbog mogućeg krvarenja iz sudova koji direktno komuniciraju sa gornjim mezenteričnim sudovima i proksimalnim jejunalnim mezenterijumom. Kada se kreira PJA, inspekcija ovih regija je znatno otežana. U jednoj velikoj seriji novijeg datuma od 458 pacijenata koji su podvrgnuti DP, 8 pacijenata je relaparotomirano (1,7%) zbog ranog postoperativnog krvarenja. Među reoperisanim nije bilo smrtnih ishoda.<sup>295</sup> U našoj studiji nije bilo slučajeva odloženog postoperativnog krvarenja. Ovakvo krvarenje je često masivno i životno ugrožavajuće, naročito kada nastaje kao posledica erozije, disekcijom „ogoljenih“ krvnih sudova pod dejstvom pankreasnog soka u prisustvu dehiscencije PJA. Ovo je posebno teška i životno ugrožavajuća komplikacija sa značajnom stopom mortaliteta za razliku od ranog postoperativnog krvarenja. U različitim serijama incidenca krvarenja nakon DP, kreće se od 2-12%.<sup>303-306</sup> U ovim studijama, incidence ranog i odloženog postoperativnog krvarenja, najčešće nisu razmatrane zasebno. Choi i sar. imali su incidencu od 4,4% odloženog krvarenja nakon DP na seriji od 500 pacijenata, definišući odloženo krvarenje kao

krvarenje nastalo od 5-tog dana operacije a da je pri tome dato više od 2 jedinice transfuzije.<sup>307</sup> Druga velika serija iz SAD je na 218 pacijenata kojima je uradjena DP, prijavila ukupnu stopu krvarenja od 20,2% od čega su 9% činila odložena krvarenja u koja su svrstana sva krvarenja nastala posle 24 časa od operacije. U skorašnjoj multicentričnoj studiji iz Holandije, incidenca odloženog krvarenja iznosila je od 2,3 do 3,2%.<sup>306</sup> Uočljivo je da je poslednjih godina prisutna tendencija pada učestalosti odloženih krvarenja, verovatno zbog boljeg rešavanja pankreasne fistule i sepse kao komplikacije DP-a. Izvor odloženog krvarenja mogu biti erodirane ili disekcijom „ogoljene“ peripankreasne arterije, patrljak pankreasa, disrupcija šavne linije, marginalne ulceracije, erozije želuca i zidovi apscesnih šupljina.<sup>293-302</sup> Pseudoaneurizme kao posledica erozije zida arterijskih krvnih sudova pankreasnim sokom, najčešće a. gastroduodenalis i a. hepaticae mogu biti uzrok odloženog masivnog krvarenja. Prema našem iskustvu, najčešći uzrok odloženog krvarenja je disrupcija PJA (više od 60%), zatim krvarenje iz pankreasnog patrljka i erodiranog patrljka GDA. Odloženo krvarenje nakon DP, klasično se povezuje sa curenjem sa PJA. Enzimi pankreasnog soka (naročito elastaze), bivaju aktivirani i dovode do slabljenja zida okolnih arterija kao i nagrizanja ligatura. Proboj arterijskog zida, najčešće nije veliki i zbog bliskog odnosa sa okolnim strukturama, može se formirati pseudoaneurizma koja u bilo kom trenutku može dati masivno krvarenje sa mogućnošću iskrvarenja. Ovo inicijalno „stražarsko“ krvarenje je malo po količini i obično spontano prestaje a prethodi velikom krvarenju nakon nekoliko časova do više dana. Uobičajena mesta takve vrste krvarenja su patrljak GDA, hepatične arterije, SMA i lijenalna arterija i njene grane. Faktori rizika za nastanak odloženog postoperativnog krvarenja su: ikterus, ekstenzivna limfonodalna disekcija, mek pankreas, PJA, pankreasna/bilijarna fistula i intraabdominalne kolekcije/apscesi. Intra-abdominalno krvarenje treba po mogućstvu potvrditi angiografijom i CT i ono se može pokušati rešiti transarterijskom intervencijom ili hirurģijom. U transarterijske intrventne metode spadaju transarterijska embolizacija i alternativne interventne tehnike za pseudoaneurizme. Transarterijska embolizacija je u selektiranim serijama slučajeva bila efikasna u 63-85%.<sup>299-</sup>  
<sup>305</sup> Najviše uspeha je postignuto u tretiranju pseudoaneurizmi. Ipak, većina ovih krvarenja i danas se definitivno rešava hirurģkim putem. Hirurģski zahvat pruža dvostruku mogućnost a to su kontrola krvarenja i kontrola sepse. Indikacije za hirurģski zahvat su masivno krvarenje i nekontrolisana intra-abdominalna sepsa. Osnovni principi hirurģskog tretmana su definitivna hemostaza i široka drenaža. Ukoliko je disrupcija PJA prisutna, možemo pokušati resuturu, dezanastomozu sa zatvaranjem vijuge jejunuma i Wirsungostomijom ili totalizaciju

pankreatektomije. Uz sve predložene mere koje se preduzimaju, odloženo krvarenje nakon DP i dalje je udruženo sa visokim stopama mortaliteta i to od 15-56%.<sup>291-305</sup>

Incidenca hirurških reintervencija po grupama bila je 6% (3 pacijenta) u grupi R i 1,9% (1 pacijent) u grupi S. U grupi R dva pacijenta su reoperisana zbog ranog postoperativnog krvarenja uzrokovanog spadom ligature sa a. gastroduodenalis kada je urađena revizija hemostaze i jedan zbog nekontrolisane pankreasne fistule kada je urađena *near total* pankreatektomija. U grupi S jedan pacijent je relaparotomiran zbog krvarenja iz jedne od ligiranih pritoka portne vene. Nije bilo značajne razlike u učestalosti hirurških reintervencija između dve ispitivane grupe.

U našoj studiji bilo je ukupno 6 perioperativnih smrtnih ishoda što daje stopu postoperativnog mortaliteta od 5,8%. Ovo je prihvatljiva stopa mortaliteta ako se uzme u obzir da je u najvećim svetskim centrima danas, mortalitet nakon DP oko 2-3%. U rezultatima velikih objavljenih serija, stopa mortaliteta nakon DP se kretala od 1-4%.<sup>271-274</sup> što predstavlja veliko dostignuće i napredak u hirurgiji pankreasa u poslednje tri decenije. U grupi S dogodilo se 3 smrtna ishoda što daje stopu postoperativnog mortaliteta od 5,7%. U grupi R su 2 pacijenta postoperativno egzistirala pa je hospitalni mortalitet u ovoj grupi bio 6%. Razlika u stopama postoperativnog mortaliteta nije bila statistički značajna među ispitivanim grupama. Od 3 pacijenta iz grupe R, jedan je reoperisan istog dana zbog spada ligature sa a. gastroduodenalis i egzistirao je prvog postoperativnog dana u jutarnjim časovima usled akutnog infarkta miokarda koji je verovatno bio posledica hipoksije miokarda usled teškog akutnog iskrvarenja. Drugi pacijent je relaparotomiran 12-tog postoperativnog dana zbog pankreasne fistule i teškog septičnog stanja kada mu je urađena totalizacija pankreatektomije. Egzistirao je 18-tog postoperativnog dana od posledica gram-negativne sepse. Treći pacijent je egzistirao 5-tog postoperativnog dana usled masivne plućne embolije što je na obdukciji i dokazano. U grupi S, jedan pacijent je bio relaparotomiran 16-tog postoperativnog dana zbog nekontrolisane pankreasne fistule kada mu je urađena *near total* pankreatektomija a egzistirao je 22-og postoperativnog dana zbog MODS-a kao posledice sepse. Drugi pacijent je umro od posledica gram-negativne sepse 20-tog postoperativnog dana a treći zbog masivne intracerebralne hemoragije 4-tog postoperativnog dana.

Broj postoperativnih bolničkih dana nakon Whipple-ove operacije iznosi 10-14 dana za nekomplikovane slučajeve a 14-21 dan za slučajeve sa komplikacijama. U našoj studiji u grupi operisanoj radikalnom procedurom, prosečan broj postoperativnih bolničkih dana

iznosio je 22,4 dana (7-45) dok je u grupi operisanoj standardnom procedurom, prosečan broj postoperativnih bolničkih dana bio 17,5 (4-32). Pacijenti iz grupe R ležali su u bolnici u proseku duže posle operacije a razlika je bila i statistički značajna. Opravdanje za ovakav rezultat, može se tražiti i u većoj složenosti i tehničkoj zahtevnosti „radikalnijih“ procedura što neminovno vodi većoj stopi postoperativnih komplikacija. Tako je stopa usporenog gastričnog pražnjenja (DGE) bilo gotovo tri puta veća u grupi R.

Kada analiziramo veličinu tumora, vidimo da su samo 4 naša ispitanika (3,9%) imali T1 tumor. T2 tumor je imalo 36 pacijenata (35,0%) dok je T3 tumor bio prisutan kod 60 pacijenata (58,3%). Tri pacijenta su imala tumor T4 (2,9%). Kod dva pacijenta sa T4 tumorom rađena je resekcija v. porta-e sa T-T anastomozom, koncima 4-0, pojedinačnim šavovima i bez korišćenja grafta. Oba bolesnika su umrla unutar godinu dana od operacije. Kod trećeg je urađena resekcija transverzalnog kolona. Nažalost, u našim uslovima se resekcije velikih krvnih sudova ne rade još uvek rutinski zbog čega su naši rezultati u poređenju sa svetskim, dosta oskudni i skromni. Danas su resekcije velikih krvnih sudova, u prvom redu PV/SMV, postale deo standardne hirurške procedure u lečenju lokalno uznapredovalih karcinoma glave pankreasa. Resekcije PV/SMV nesumnjivo treba raditi ukoliko je to uslov da se postigne R0 resekcija. Stope morbiditeta i mortaliteta kod ovih pacijenata su približno iste kao i kod pacijenata bez venske resekcije a benefit koji ove procedure nose sa sobom u pogledu dugoročnog preživljavanja u odnosu na pacijente kojima je rađena palijativna hirurška procedura je jasno dokazan.<sup>334-339</sup> Resekcije velikih venskih krvnih sudova, dakle poboljšavaju dugoročno preživljavanje. Treba naglasiti da je dubina invazije zida krvnog suda, važan faktor prognoze bolesti. Tako se zna da je tumorska invazija *tunicae mediae*-a negativan prognostički faktor i da ovi pacijenti umiru najkasnije unutar 2 godine od operacije. Za razliku od ovoga, tumorska invazija arterija je opšte prihvaćeni kriterijum neresektabilnosti. Više studija je ispitivalo potencijalni benefit arterijske resekcije za dugoročno preživljavanje ali nijedna nije uspela da dokaže benefit od arterijske resekcije pri DP. S druge strane, sve studije su imale izrazito visoke stope mortaliteta i morbiditeta nakon ovakvih procedura<sup>340-343</sup> Treba naglasiti da adherentnost tumora za zid arterija, ne mora značiti i invaziju zida. Prilikom tumorskog rasta zidovi arterija ostaju pošteđeni znatno duže od zidova vena. Iako je resekcije gornje mezenterične arterije, hepatične arterije i celijačnog stabla tehnički moguće uraditi, nema dokaza da ove procedure donose bilo kakav benefit u dugoročnom preživljavanju. Štaviše, čak i u usko specijalizovanim centrima u svetu, stope mortaliteta i morbiditeta nakon arterijskih resekcija su i dalje vrlo visoke. Zbog



svoga navedenog, arterijske resekcije se ne mogu preporučiti a tumorska invazija arterija ostaje opšte prihvaćen i jasan kriterijum neresektabilnosti. U našoj studiji T2 i T3 tumori bili su prisutni u više od 90% slučajeva u obe grupe. Nije bilo značajne razlike u distribuciji T-statusa među ispitivanim grupama. Zbog toga što u S-grupi nijedan pacijent nije imao T4, analiza preživljavanja za svaki T-status posebno nije mogla biti urađena. Zato smo sve tumore grupisali u dve kategorije T1-T2 i T3-T4. Smatrali smo ovakvu podelu adekvatnom, obzirom da su T1 i T2 tumori ograničeni na pankreas a T3 i T4 su prošireni izvan granica pankreasa. 5-godišnje preživljavanje pacijenata sa T1 i T2 tumorima bilo je 16,7% dok od pacijenata sa T3 i T4 tumorima niko nije preživeo 5 godina. Srednje preživljavanje za pacijente sa T1-T2 u našoj studiji bilo je 29,8 meseci a za pacijente sa T3-T4 iznosilo je 24,3 meseca. Iako razlika nije bila statistički značajna iz ovoga se jasno vidi da tumori koji su se proširili izvan granica pankreasa imaju lošiju prognozu od onih koji su ograničeni na pankreasa bez obzira na samu veličinu tumora. Sada se zna da je T-status u prošlosti bio precenjen kao prognostički faktor bolesnika sa karcinomom pankreasa. Fortner i sar., tvrdili su da je veličina tumora najvažniji prognostički faktor preživljavanja. Razlog tome je verovatno velika prosečna veličina tumora ili korišćenje različitih kriterijuma odnosno vrednosti (*cut-off point-a*) za gradaciju tumora: 2, 2,5 i 3 cm. Novije studije (Ahmadon, Takahashi i Tsuchiva) su pokazale da stvari nisu tako jednostavne. Sada se zna da i mali tumori (<2 cm) mogu dati metastaze u limfnim nodusima i infiltraciju retroperitoneuma u 30%, odnosno 12% slučajeva. Možemo zaključiti da je prognostički važnije da li je tumor ostao unutar pankreasa odnosno da li se proširio na okolne strukture i limfne noduse nego kolika je sama veličina tumora.

Kada posmatramo N-status, u našoj studiji kod 60 pacijenta (58,3%) bile su prisutne metastaze u nekoj od Ln (N1) dok ih njih 43 (41,7%) nije imalo. Među grupama nije bilo značajne razlike u zastupljenosti N0/N1 statusa iako je N1 status bio nešto češće zastupljen u grupi R (62% vs 54,7%). Posmatrano ukupno metastaze u Ln bile su najčešće u grupi 13 (32%) i grupi 17 (25%). Slede po opadajućoj učestalosti metastaza grupe 8 (14,1%), 12 (10,9%) i 14 (11,7%). Samo u zahvaćenosti Ln16 postojala je statistički značajna razlika među grupama jer su svih 8 pacijenata sa pozitivnom Ln16 bili iz grupe R. Vidimo da su metastazama po opadajućoj frekvenci najčešće bili zahvaćeni Ln13, 17, 8, 14, 12 i 16. S obzirom da u grupi S nije bilo pacijenata sa metastazama u Ln16, poredjenje u preživljanju među grupama u odnosu na (+/-) status Ln16 nije bilo moguće što bi moglo biti korisno u cilju pokazivanja postojanja eventualnog benefita od ekstenzivnih resekcija u pacijenata sa

metastazama u trećem redu limfnih nodusa. Pacijenti kojima su uklonjene Ln16 mogli bi imati neki benefit u preživljavanju od radikalne procedure jer se pozitivnost Ln16 pokazala kao značajan negativni faktor dugoročnog preživljavanja. U našoj studiji, 5-godišnje preživljavanje za pacijente sa N1-statusom iznosilo je 0%. Drugim rečima od bolesnika sa metastazama u Ln niko nije preživeo 5 godina. Za pacijente sa N0-statusom, 5-godišnje preživljavanje bilo je 15,4%. N0 pacijenti živeli su u proseku 35,4 meseci a N1 pacijenti 18,3 meseca. Razlika u preživljavanju u odnosu na N-status bila je očekivano visoko statistički značajna. Mi smo posebno analizirali uticaj pozitivnosti/negativnosti pojedinih grupa Ln na dugoročno preživljavanje. Tako se za Ln14 pokazalo da je razlika u preživljavanju pacijenata sa odnosno bez metastaza u ovoj grupi bila visoko statistički značajna. Srednje vreme preživljavanja za pacijente sa metastazama u Ln14 bilo je 18 meseci a za one bez metastaza u ovoj grupi iznosilo je 28,2 meseci. Sličnu analizu uradili smo i za ostale grupe limfnih nodusa. Za Ln8 takođe je pokazano da je važan prediktor preživljavanja i da pacijenti bez metastaza u ovoj grupi preživljavaju i statistički značajno duže od onih koji ih imaju. U našoj studiji 5-godišnje preživljavanje pacijenata bez metastaza u Ln8 iznosilo je 8,3%. S druge strane, prisustvo metastaza u Ln12 nije se pokazalo kao značajan faktor u preživljavanju pacijenata a 5-godišnje preživljavanje za pacijente bez metastaza u ovoj grupi bilo je 8,2%. Prisustvo meta u Ln17 i Ln13 pokazalo se kao značajan prognostički faktor u dugoročnom preživljavanju pacijenata i razlika između onih koji su imali odnosno nisu imali meta u ovoj grupi bila je visoko statistički značajna. Tako je 5-godišnje preživljavanje za pacijente bez metastaza u Ln13 i Ln17 iznosilo 11,1% i 10%. Za zahvaćenost Ln16 takođe važi da je značajan faktor preživljavanja bolesnika sa karcinomom glave pankreasa. Petogodišnje preživljavanje za pacijente bez metastaza u Ln16 bilo je 7,7%. Pokazali smo, dakle da je u našoj studiji pozitivnost Ln ukupno bila značajan pojedinačni negativan prognostički faktor preživljavanja a razlika u dugoročnom preživljavanju u odnosu na pacijente bez meta u Ln je bila i statistički značajna.

Analizirali smo distribuciju zahvaćenosti limfatika, venula i nerava kod svih pacijenata. Incidenca zahvaćenosti limfatika, venula i perineuralnih prostora u grupi R iznosila je 92%, 68% i 62% dok su za grupu S ove vrednosti iznosile 83%, 73,6% i 59%. Vidimo da su limfatici zahvaćeni najčešće i to u 87,4% svih pacijenata. Razlika među grupama nije bila statistički značajna.

Kada se analizira stepen diferentovanosti tumora, u našoj studiji, slabo diferentovane tumore imalo je 30 pacijenata (29,1%), umereno diferentovane njih 52 (50,5%) i dobro diferentovane

21 pacijent (20,4%). U našoj studiji nijedan pacijent sa slabo diferentovanim tumorom nije preživeo 5 godina. Štaviše, svi su umrli unutar godinu dana od operacije. Razlika u preživljavanju dolazi više do izražaja kada se porede dobro i slabo diferentovani tumori nego dobro i umereno diferentovani. Step en diferencijacije tumora jedan je od glavnih atributa njegove biološke agresivnosti pa je logično što je važan determinišući faktor preživljavanja bolesnika sa karcinomom glave pankreasa. Prema podacima iz literature, 5-godišnje preživljavanje je 14,1% za bolesnike sa dobro i srednje diferentovanim tumorima i 8,2% za pacijente sa slabo diferentovanim tumorima.

Dalje smo analizirali stadijum bolesti i uticaj ovog faktora na preživljavanje. Od ukupnog broja ispitanika, njih 14 (13,6%) je bilo u stadijumu I, 34 (33%) u stadijumu IIa dok je 55 pacijenata (53,4%) bilo u stadijumu IIb i III bolesti. Zbog ograničenja statističke metode, obzirom da u grupi S nije bilo pacijenata u stadijumu III, te da analiza za ovaj stadijum nije mogla biti urađena posebno, IIb i III stadijum su posmatrani i analizirani zajedno. Smatrali smo ovakvo grupisanje adekvatnim zbog činejnice da je IIb prvi stadijum u kojem su prisutne metastaze u limfnim nodusima. Srednje vreme preživljavanja za pacijente u stadijumu I bilo je 49 meseci, za pacijente u stadijumu IIa iznosilo je 29,3 meseci i za one u stadijumu IIb-III bilo je 19,2 meseca. Stadijum bolesti pokazao se kao značajan prognostički faktor dugoročnog preživljavanja a razlika u preživljavanju između pacijenata u odnosu na stadijum bolesti bila je i visoko statistički značajna. Ovo je stoga što pacijenti u stadijumu I i IIa nemaju metastaze u Ln a manje zbog veličine samog tumora. Sa svakim sledećim stadijumom bolesti relativni rizik od smrtnog ishoda se povećava 3,7 puta.

Ukupno 5-godišnje preživljavanje je iznosilo 7,2% a srednje preživljavanje 26,6 meseci. Većina pacijenata umire unutar dve godine od operacije. Danas se 5-godišnje preživljavanje u različitim svetskim serijama kreće od 5 do 25% a za N0 pacijente i do 40%. Nodalni status je u mnogim studijama do sada ocenjen kao značajan prediktor dugoročnog preživljavanja a pitanje da li treba raditi radikalnu ili standardnu limfadenektomiju decenijama je bilo predmet polemike i jedno od najkontroverznijih pitanja u savremenoj hirurgskoj praksi. Cela ideja ekstenzivne limfadenektomije zasniva se na činjenici da se metastaze u limfnim nodusima mogu javiti i izvan polja standardne resekcije. Čak i kod malih karcinoma, paraaortalne Ln između trunca coelicus-a i ishodišta donje mezenterične arterije (IMA), često sadrže metastaze. Zato su Nagakawa i sar.<sup>315</sup> savetovali da ove Ln treba uklanjati *en bloc* pri radikalnoj resekciji. Ova ideja je začela čitav jedan pokret među Japanskim hirurzima koji su prihvatili ideju ekstenzivne limfadenektomije. Nekoliko grupa je objavilo slične stope

morbiditeta i mortaliteta ali i bolje preživljavanje nakon ekstenzivnih procedura u poređenju sa standardnom DP.<sup>316</sup> Ipak, ovo su bile retrospektivne, nerandomizirane studije.

Šta zapravo podrazumeva „ekstenzivna limfadenektomija“, dugo je bilo predmet debate među hirurzima, najviše zbog različite i neujednačene terminologije u literaturi. U pokušaju objektivizacije ovog problema, veliki doporinos je dala konzenzus konferencija o hirurškom lečenju pankreasnog karcinoma, održana u *Castelfranco-Veneto* u Italiji, 1998. godine.<sup>317</sup> Na ovom sastanku standardizovane su definicije različitih stepena limfadenektomije, koristeći JPS pravila o označavanju Ln koje treba ukloniti tokom različitih procedura. Tako su ustanovljena tri stepena radikalnosti za DP i to su standardna, radikalna i ekstenzivna radikalna procedura u zavisnosti od grupa Ln i okolnih tkiva/organa koji bivaju uklonjeni tokom resekcije. Smatralo se da će ova standardizacija hirurških procedura, omogućiti lakše poredjenje rezultata različitih centara u svetu.

Između 1988. i 1999., objavljeno je 8 retrospektivnih studija o ekstenzivnosti limfadenektomije kod DP.<sup>318-324</sup> Podaci o preživljavanju su vrlo heterogeni uz neznatne razlike u stopama morbiditeta i mortaliteta. Svega 2 studije su obrađivale i stope morbiditeta<sup>319,320</sup> a ostalih 5 samo stope perioperativnog mortaliteta.<sup>318-324</sup> Nakon objavljenih rezultata studija Ishikawa-e<sup>316</sup> i Manabe-a,<sup>318</sup> koji su bili zagovornici ekstenzivnih DP, ekstenzivna limfonodalna disekcija postala je trend među Japanskim hirurzima krajem 80-tih i 90-tih godina. U ovim studijama, stope preživljavanja bile su značajno više u grupama pacijenata kod kojih su rađene ekstenzivne limfadenektomije. Interesantno je da je u ovim grupama pacijenata bilo onih sa višegodišnjim preživljavanjem, dok od onih sa standardnom limfadenektomijom gotovo niko nije preživeo 5 godina od operacije. Treba reći da je totalna pankreatektomija bila hirurška procedura u znatnog broja pacijenata, što je moglo imati uticaja na ishod lečenja. Ipak, najveće retrospektivne studije koje su zajedno obuhvatile 1330 pacijenata, nisu uspele da ponove ove rezultate; 1- i 3-godišnje preživljavanje su bili vrlo slični u grupama sa standardnom odnosno ekstenzivnom limfonodalnom disekcijom dok stope morbiditeta i mortaliteta nisu prikazane.<sup>321,322</sup> Studija Kawarade i sar.<sup>319</sup> bila je jedina u kojoj su rezultati bili slični kao u studijama Ishikawa-e i Manabe-a. Ipak, treba reći da su pacijenti operisani standardnom procedurom, operisani u periodu između 1976. i 1981. dok su ekstenzivne limfadenektomije radjene od 1981. do 1993. Stoga ova razlika u rezultatima u korist ekstenzivne limfadenektomije može biti posledica jednostavno bolje i unapredjene hirurške tehnike postoperativnog monitoringa. Dakle, iz rezultata ovih retrospektivnih studija

se ne može zaključiti da ekstenzivna limfadenektomija nudi značajan benefit u smislu preživljavanja pacijenata operisanih zbog karcinoma glave pankreasa.

Šest prospektivnih nerandomiziranih studija se bavilo ovim problemom.<sup>320-326</sup> Prospektivna studija Henne-Bruns-a i sar.,<sup>381</sup> na primer, nije pokazala značajnu razliku u stopama mortaliteta niti dugoročnom preživljavanju između grupa sa standardnom i ekstenzivnom limfadenektomijom. Štaviše, uočen je trend ka boljem ishodu u grupi sa standardnom limfadenektomijom. Ovo je možda stoga što je ekstenzivna limfadenektomija rađena kod pacijenata sa tumorima u uznapredovalom stadijumu. Dalje, ekstenzivna limfadenektomija je udružena sa višom stopom komplikacija u smislu teških dijareja u ranom postoperativnom periodu. Gazzaniga i sar.<sup>328</sup> su u studiji iz 2001., pokazali da su stope morbiditeta, mortaliteta i dugogodišnjeg preživljavanja, gotovo iste nakon standardne odnosno ekstenzivne limfadenektomije. Studije Popiela-e i sar. i Capussotti-ja i sar., takođe su potvrdile rezultate prethodnih studija u smislu poređenja standardnih i ekstenzivnih procedura. Treba reći da je kod pacijenata sa N0 statusom ekstenzivna limfadenektomija popravila 5-godišnje preživljavanje. Očekivano, broj uklonjenih Ln, bio je značajno veći u grupama sa ekstenzivnom limfadenektomijom.

Do sada je sprovedeno 4 randomizirane, kontrolisane studije i to u centrima koji se nalaze na 3 različita kontinenta. Prva studija, Pedrazzoli-ja i sar.,<sup>329</sup> nije pokazala značajnu razliku među grupama sa standardnom i ekstenzivnom limfadenektomijom u pogledu morbiditeta, mortaliteta i preživljavanja. Standardna limfadenektomija je uključivala uklanjanje Ln prednje i zadnje pankreatikoduodenalne grupe, peripilorično, uz holedoh i duž gornjeg i donjeg dela glave i tela pankreasa. Kod ekstenzivnih procedura, uklanjani su i Ln duž prednje strane aorte i paraaortalno, gornje i donje mezenterične arterije te oko celijačnog stabla. Zanimljivo, retrospektivna analiza po podgrupama pokazala je značajno duže preživljavanje kod N1 pacijenata kojima je urađena ekstenzivna procedura. Ovaj rezultat i studija su od tada bili predmet polemike i kontroverzi i to naročito zbog male razlike u broju uklonjenih Ln između grupa (13,3 vs 19,8).

Najveća studija po ovom pitanju, koja je uključila 294 pacijenata, objavljena je 2002. a dopunjena 2005. od strane Yeo-a i sar.<sup>268</sup> Pacijenti su randomizirani u 2 grupe, sa standardnom i ekstenzivnom procedurom, nakon što je intraoperativno potvrđena tumor-negativna margina. Treba reći da je ova studija uključivala pacijente sa periampularnim neoplazmama te da su samo oko 57% bili karcinomi pankreasa. PPDP urađena je kod 86%

pacijenata koji su podvrgnuti standardnoj limfadenektomiji dok je u grupi sa ekstenzivnom limfadenektomijom uglavnom rađena klasična DP. Stopa mortaliteta i preživljavanje ostali su gotovo nepromenjeni bez obzira na tip hirurške procedure ali je zato stopa morbiditeta bila znatno viša u grupi sa ekstenzivnom limfonodalnom disekcijom (29% vs 43%;  $p < 0,01$ ) u prvom redu zbog veće učestalosti DGE i pankreasnih fistula. Zaključeno je tako da ekstenzivna limafadenektomija ne produžava preživljavanje ali povećava zato stopu morbiditeta posle operacije. U našoj studiji stopa morbiditeta bila je značajno viša u grupi sa ekstenzivnom limfadenektomijom (46 vs 26,4%).

Skorašnje studije sprovedene od strane Farnell-a i sar.<sup>330</sup> sa *Mayo Clinic* i Nimura-e i sar.<sup>331</sup> iz Japana, podržale su rezultate ovih studija. *Mayo Clinic* studija obuhvatila je 79 pacijenata podeljenih u dve grupe, 40 sa standardnom i 39 sa ekstenzivnom limfadenektomijom. Ekstenzivna limfadenektomija sa sobom je, očekivano, nosila znatno veći broj uklonjenih Ln (36 vs 15) dok su stope morbiditeta i mortaliteta bile slične. Nije zapažena značajna razlika u 1-, 3- i 5-godišnjem preživljavanju među grupama. Treba još dodati da su 4 meseca nakon operacije dijareje bile znatno češće a digestivne funkcije i fizikalni status bili lošiji u grupi sa ekstenzivnom disekcijom limfnih nodusa. U svojoj multicentričnoj studiji, Nimura i sar.<sup>331</sup> došli su do sličnih rezultata sa sličnim stopama mortaliteta i preživljavanja među grupama ali znatno većim morbiditetom koji se uglavnom odnosio na teške dijareje u oko 48% pacijenata. Broj uklonjenih Ln varira među različitim studijama ne samo između dve poređene procedure već i u okviru iste ali među različitim autorima. Pa su tako Nimura i sar., pri svojim ekstenzivnim disekcijama uklanjali gotovo 2 puta više Ln nego Pedrazzoli-jeva grupa pri istoj operaciji što ne pokazuje samo razlike u hirurškoj tehnici već i u patohistološkim nalazima.

Dosada, nijedna randomizirana kontrolisana studija, izuzev retrospektivna analiza podgrupa u studiji Pedrazzoli-ja, nije uspela da pokaže benefit u preživljavanju od ekstenzivne limfadenektomije, dok je stopa morbiditeta (dijareja i DGE) imala tendenciju rasta kod ovih pacijenata. Kako Yeo, tako i Farnell u svojim studijama ističu lošiji kvalitet života kod pacijenata nakon ekstenzivnih procedura i to najviše zbog postoperativnih dijareja sa posledičnim nastankom malnutricije. Stope morbiditeta i mortaliteta kod ekstenzivnih procedura su, u najboljem slučaju, približne onim kod standardnih operacija.

U našoj studiji ukupno srednje preživljavanje iznosilo je 26,6 meseci  $\pm$  1,7 dok je medijana preživljavanja operisanih bolesnika iznosila 24 meseca. Srednje preživljavanje u grupi R iznosilo je 27  $\pm$  2,5 meseci a u grupi S srednje preživljavanje iznosilo je 26,3  $\pm$  2,5 meseci.

Ukupno 5-godišnje preživljavanje iznosilo je 7,2%. U grupi R pet godina je preživelo 3 pacijenta a u grupi S 4 pacijenta. Ovo daje petogodišnje preživljavanje za grupu R i grupu S od 8% i 6,4%. Ove analize potvrđuje i naše kliničko iskustvo prema kojem velika većina pacijenata (>75%) umire unutar 2 godine nakon operacije najčešće usled lokalnog recidiva i/ili udaljenih metastaza i peritonealne diseminacije. Rezultati naše studije kao i većine drugih ne govore u prilog radikalne limfadenektomije. Iako je srednje preživljavanje i 5-godišnje preživljavanje bilo duže u grupi kod koje je rađena ekstenzivna limfadenektomija, razlika nije bila i statistički značajna.

Zašto je preživljavanje bolesnika sa karcinomom glave pankreasa i dalje tako loše? Za to je odgovorno više faktora: 1) više od pola pacijenata sa stadijumom I bolesti može imati mikrometastaze u regionalnim Ln koje se intraoperativno ne mogu dokazati; 2) većina tumora otkriva se u IIB i III stadijumu bolesti; 3) stopa lokalnih recidiva je ekstremno visoka (>80%); 4) ovi tumori pokazuju ekstenzivnu i ranu invaziju retroperitonealnih struktura (ekstrapankreatičnih nervnih pleksusa, limfatika, masnog i vezivnog tkiva) i 5) zbog bliskih anatomskih odnosa često su zahvaćeni veliki krvni sudovi (VP i VMS te AMS, AHC i TC). Vremenom je postalo jasno da je upravo ta invazija retroperitonealnih mekih tkiva, naročito ekstrapankreatičnih nervnih pleksusa (i do 60%) i limfatika koji kroz njih prolaze, glavni razlog recidiva a time i lošeg preživljavanja pacijenata sa karcinomom glave pankreasa. U ekstrapankreatične nervne pleksuse spadaju: aortni (Plx aor), celijačni (Plx ce), prvi i drugi pleksus glave pankreasa (Plx pI i Plx pII), zajednički hepatički pleksus (Plx ch), hepatoduodenalni pleksus (Plx hdl), splenični pleksus (Plx sp) i pleksus oko gornje mezenterične arterije (Plx asm). Pri ekstenzivnim radikalnim procedurama, mi uklanjamo sve limfne noduse (14a, 14b, 14c i 14d) gornje mezenterične arterije i zajedno sa njima neminovno i deo mezenteričnog nervnog pleksusa sa pripadajućim limfaticima. Ove strukture koje su makroskopski često nejasne i teško prepoznatljive, pri ekstenzivnim radikalnim procedurama tehnički je gotovo nemoguće u potpunosti ukloniti. Štaviše, insistiranje na radikalnosti i uklanjanje u celosti pojedinih ekstrapankreatičnih nervnih pleksusa kao što je plexus oko gornje mezenterične arterije (Plx asm) zajedno sa limfaticima, može dovesti do teških postoperativnih dijareja sa posledičnom malnutricijom pacijenata a i dalje bez garancije da će biti postignuta negativna retroperitonealna margina. To se dešava kada se uklanjaju nervna vlakna i limfatici leve strane AMS da bi se uklonili svi limfni nodusi oko AMS (14d) što je dovelo do toga da se disekcija zadrži na desnoj strani i ishodištu AMS. Danas se zna da je pozitivnost retroperitonealne margine (RM) ili margine AMS glavni

razlog visoke stope recidiva tumora. U našoj studiji svi pacijenti su bili R0 na holedohu, želucu odnosno duodenumu i liniji transekcije pankreasa. Na žalost, posebna analiza retroperitonealne margine kod svih pacijenata nije rutinski radjena u vreme započinjanja ove studije te su podaci o njoj nepotpuni i sporadični. Dalje, mi nismo intraoperativno rutinski radili biopsiju mekog tkiva duž a. mesentericae superior. Verovatno je zato broj stvarno pozitivnih retroperitonealnih margina daleko veći. Uprkos inicijalno ohrabrujućim rezultatima Japanskih hirurga (Nagakawe, Manabe-a i Ishikawa-e) koji su bili rodonačelnici ideje o ekstenzivnim radikalnim procedurama, nijedna sledeća randomizirana, prospektivna studija nije uspela da ponovi ove rezultate. Danas je dokazano da ekstenzivne radikalne procedure ne donose značajno poboljšanje u dugoročnom preživljavanju pacijenata operisanih zbog karcinoma glave pankreasa. Treba reći da se u nekim *high-volume* centrima u Japanu i danas rade ekstenzivne radikalne procedure i to sa podjednakom stopom morbiditeta i mortaliteta kao i kod standardnih procedura. U zaključku je jasno da se ekstenzivna limfadenektomija ne može preporučiti ali ni „zabraniti“. U visoko specijalizovanim centrima gde se ekstenzivne procedure mogu raditi sa gotovo identičnim stopama morbiditeta i mortaliteta kao i standardne, prepušta se hirurgu da odluči o stepenu ekstenzivnosti limfadenektomije pri DP. Velika većina centara u svetu danas radi PPDP sa standardnom limfadenektomijom kao metod izbora u lečenju karcinoma glave pankreasa jer se time izbegavaju neprijatne postoperativne komplikacije koje često prate ekstenzivnu limfadenektomiju (teške dijareje, malnutricija) a preživljavanje je gotovo identično.

Danas postoji konsenzus i jasne preporuke za svaku grupu limfnih nodusa po pitanju njihovog uklanjanja pri resekciji zbog karcinoma glave pankreasa. ISGPS (*International Study Group on Pancreatic Surgery*) usvojila je krajem 2014. konsenzus o tome koje grupe Ln treba da treba uklanjati pri duodenopankreatektomiji za karcinom glave pankreasa.<sup>331</sup> Ovo se može primeniti i kod drugih periampularnih karcinoma kao i kod cističnih neoplazmi sa malignim potencijalom. Svi autori su prihvatili nomenklaturu limfnih nodusa prema JPS. Sakupljeni su podaci iz PubMed i Emase baze podataka i uključivali su: sistemske preglede, meta-analize, prospektivne randomizirane studije, značajne publikacije iz *high-volume* centara i postojeće konsenzuse o ovom pitanju. Koje limfne noduse treba uklanjati pri duodenopankreatektomiji zbog karcinoma glave pankreasa? Uklanjanje limfnih nodusa grupe 13 i 17 (prednji i zadnji pankreatoduodenalni Ln) se podrazumeva jer su ovo lokalni limfni nodusi smešteni uz glavu pankreasa i u pankreato-duodenalnom žlebu koji se uklanjaju zajedno sa preparatom. Kompletno uklanjanje Ln duž celog obima gornje mezenterične



arterije (SMA) se ne može preporučiti jer često rezultira povećanim morbiditetom u smislu postoperativnih dijareja. Stoga se preporučuje uklanjanje samo limfnih nodusa i mekih tkiva uz desnu stranu SMA odnosno grupa Ln14a i Ln14b što olakšava kompletnu resekciju uncinatnog nastavka pankreasa. Uklanjanje limfnih nodusa oko celijačnog stabla (Ln9) ne rezultira benefitom u preživljavanju i stoga ga ne treba raditi. Dalje, u disekciju treba da budu uključeni limfni nodusi Ln5, Ln6, Ln8a, Ln12b i Ln12c. Nema jake preporuke kada je u pitanju uklanjanje Ln8p. Neki autori uklanjanju ovu grupu rutinski pri disekciji. Limfadenektomija se svakako mora raditi gore do nivoa desne hepatične arterije. Disekcija Ln11 i Ln7 ne treba da bude deo standardne disekcije te ove limfne noduse ne treba uklanjati pri duodenopankreatektomiji. Kada su u pitanju para-aortni limfni nodusi grupe Ln16, treba reći da pacijenti sa metastazama u ovoj grupi Ln imaju izuzetno lošu prognozu. Debata je vođena najviše među autorima kada je u pitanju uklanjanje glupe Ln16b1, uz zadnju stranu pankreasa između aorte i donje šuplje vene. Neki autori uključuju ovu grupu limfnih nodusa u disekcioni plan. Obzirom na lošu prognozu ovih pacijenata i nedostatak dokaza da uklanjanje limfnih nodusa grupe Ln16 doprinosi boljem preživljavanju, disekcija ovih limfnih nodusa se ne može preporučiti. Kada su u pitanju Ln16b1 nema jasnih preporuka. Neki autori ih rutinski uklanjaju iako ne postoje dokazi o tome da uklanjanje ovih grupa Ln doprinosi boljem preživljavanju. U zaključku se može reći limfadenektomija za karcinom glave pankreasa treba da uključi sledeće grupe Ln: 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a desne strane, 14b desne strane, 17a i 17b. Nema jasnih preporuka po pitanju disekcije 8p i 16b1.

Analiza prediktora mortaliteta kod pacijenata operisanih zbog karcinoma glave pankreasa, rađena je uz pomoć uni- i multivarijantnog Cox-ovog regresionog modela. Tako smo izračunali relativni rizik (RR) od smrtnog ishoda u periodu od 5 godina nakon hirurške intervencije a u zavisnosti od pojedinih faktora. Analizu smo radili za sve pacijente i za svaku grupu posebno.

U univarijantnoj analizi, rađenoj za celu populaciju pacijenata, T-status i zahvaćenost Ln16 su bili statistički značajni prediktori mortaliteta. Sa svakim sledećim T-stadijumom, RR od smrtnog ishoda povećavao se 1,8 puta a pacijenti sa metastazama u Ln16 imaju 3,1 puta veći RR od smrtnog ishoda od pacijenata bez metastaza u ovoj grupi limfnih nodusa. Dalje, stadijum bolesti, N-status i zahvaćenosti Ln 13, 17 i 14 bili su visoko statistički značajni prediktori mortaliteta. Sa svakim sledećim stadijumom bolesti se RR od smrtnog ishoda povećava 3,7 puta dok pacijenti sa N1 statusom imaju čak 4,6 puta veći rizik od smrtnog

ishoda u odnosu na one sa N0 statusom. Za Ln 13, 14 i 17 taj rizik je iznosio 4,8, 3,3 i 2,7 puta. U multivarijantnoj analizi kao visoko statistički značajni prediktori mortaliteta pojavili su se T-status i stadijum bolesti sa RR od smrtnog ishoda od 3,9 odnosno 4,4.

U univarijantnoj analizi u grupi R, zahvaćenost Ln16, 14 i 17 su bili statistički značajni prediktori mortaliteta sa RR od 4,3, 3,2 i 2,5. Stadijum bolesti, N-status i zahvaćenost Ln13 i 12 bili su visoko statistički značajni prediktori mortaliteta. Tako je za pacijente sa N0 statusom RR 5.3 puta veći od onih sa N0 statusom. Dalje, sa svakim sledećim stadijumom bolesti RR se povećava 3,6 puta. Za Ln13 i 12 taj rizik je iznosio 7,8 i 5,2. U multivarijantnoj analizi, kao visoko statistički značajan prediktor mortaliteta pojavljuje se stadijum bolesti sa RR od 2,8 za svaki sledeći stadijum.

U univarijantnoj analizi u grupi S, zahvaćenost Ln14 i 17 su bili statistički značajni prediktori mortaliteta sa RR od 3,1 i 2,8. Stadijum bolesti, N-status i zahvaćenost Ln13 i 8 su bili visoko statistički značajni prediktori mortaliteta. Tako se za svaki sledeći stadijum RR od smrtnog ishoda povećava 4,4 puta. Za pacijente sa N1 statusom RR je 4,3 puta veći od onih sa N0 statusom. Za Ln8 i 13 taj rizik je iznosio 4,6 i 4,4. U multivarijantnoj analizi kao visoko statistički značajan prediktor mortaliteta, pojavljuje se opet stadijum bolesti sa RR od 4,4 za svaki sledeći stadijum.

Vidimo da su najpouzdaniji prediktori mortaliteta kod pacijenata sa karcinomom glave pankreasa stadijum bolesti, N-status i zahvaćenost Ln13, 17 i 14. Ovi rezultati u potpunosti koreliraju sa rezultatima dobijenim analizom dugoročnog preživljavanja koji su pokazali da postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju između pacijenata u stadijumima I-IIa i IIb-III kao i pacijenata sa odnosno bez metastaza u Ln 13, 17 i 14.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Karcinom pankreasa javlja se najčešće u sedmoj deceniji života.
2. Više od 50% pacijenata sa karcinomom glave pankreasa ima T3 tumor.
3. Više od 50% pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze imaju metastaze u limfnim nodusima (N1).
4. Više od 50% pacijenata su u stadijumu IIB ili III u vreme postavljanja dijagnoze.
5. Skoro 50% duktalnih adenokarcinoma su umereno diferentovani tumori.
6. Vreme trajanja operacije je značajno duže kod radikalnih nego kod standardnih procedura.
7. Pacijenti operisani radikalnom limfadenektomijom su značajno duže ležali u bolnici posle operacije.
8. Stopa morbiditeta je značajno viša kod radikalne nego kod standardne limfadenektomije.
9. Stopa perioperativnog mortaliteta je gotovo identična kod radikalne i standardne limfadenektomije.
10. Preživljavanje pacijenata sa T1 i T2 tumorima je bolje od onih sa T3 i T4 ali T-status nije statistički značajan prediktor dugoročnog preživljavanja.
11. Pacijenti sa N0 statusom žive značajno duže od pacijenata sa N1 statusom.
12. Pacijenti u stadijumu I i IIa imaju značajno bolje dugoročno preživljavanje od pacijenata u drugim stadijumima bolesti.
13. Dugoročno preživljavanje nakon radikalne limfadenektomije je u proseku duže ali ova razlika nije statistički značajna.
14. Najpouzdaniji prediktori mortaliteta kod pacijenata sa karcinomom glave pankreasa su stadijum bolesti, N-status i zahvaćenost Ln13, 17 i 14.
15. Postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju između pacijenata u stadijumima I-IIa i IIB-III kao i pacijenata sa odnosno bez metastaza u Ln 13, 17 i 14.

## 7. LITERATURA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
2. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon: IARC Press, 2001.
3. Sahnoun A, D'Agostino R, Bell R, Schwenke D. International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955–1998. *Eur J Epidemiol* 2003;18:801–16.
4. Phillips A, Lawes C, Cooper G, Windsor J. Ethnic disparity of pancreatic cancer in New Zealand. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 31:137–45.
5. Lyon J, Gardner J, West D. Cancer incidence in Mormons and non-Mormons in Utah during 1967–75. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:1055–61.
6. Chiu B, Lynch C, Crhan J, Cantor K. Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol* 2001;11:28–37.
7. Lowenfels A, Maisonneuve P, Whitcomb D, Lerch M, DiMagno E. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001;286:169–70.
8. Talamini G, Bassi C, Falconi M et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1999;44:1303–11.
9. Coughlin S, Calle E, Patel A, Thun M. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000;11:915–23.
10. Rulyak S, Lowenfels A, Maisonneuve P, Brentnall T. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology* 2003;124:1292–9.
11. Fernandez E, La Vecchia C, Decarli A. Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:23–7.
12. Stolzenberg-Solomon R, Pietinen P, Barrett M, Taylor P, Virtamo J, Albanes D. Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2001;153:680–7.

13. Alguacil J, Silverman D. Smokeless and other noncigarette tobacco use and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:55–8.
14. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617–31.
15. Prentice RL, Sheppard L. Dietary fat and cancer: consistency of the epidemiologic data and disease prevention that may follow from a practical reduction in fat consumption. *Cancer Causes Control* 1992;1:81–97.
16. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:710–19.
17. Howe GR, Burch JD. Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:69–82.
18. International Agency for Research on Cancer. Alcohol drinking. IARC monograph evaluating carcinogen risks in humans. Vol. 44. Lyon (France): IARC; 1988.
19. International Agency for Research on Cancer. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC monograph evaluating carcinogen risks in humans. Vol. 51. Lyon (France): IARC; 1991.
20. Siemiatycki J. Risk factors for cancer in the work place. Boca Raton (FL): CRC Press; 1991. p. 141–295.
21. Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, et al. Occurrence, trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24: 165–74.
22. Whitcomb D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol* 2004;287:G315–G319.
23. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605–9.

24. Chari S, Leibson C, Rabe K, Ransom G, De Andrade M, Petersen G. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population based study. *Gastroenterology* 2005;129:504–11.
25. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321–7.
26. Gullo L, Pezilli R, Morselli-Labate A. Risk of pancreatic cancer associated with cholelithiasis, cholecystectomy, or gastrectomy. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *Dig Dis Sci* 1996;41: 1065–8.
27. Stolzenberg-Solomon R, Blaser M, Limburg P et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:937–41.
28. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988;53:549–54.
29. Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol* 1993;143:545–54.
30. Hingorani SR, Petricoin EF, Maitra A et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer Cell* 2003;4:437–50
31. Ozawa F, Friess H, Tempia-Caliera A, Kleeff J, Buchler MW. Growth factors and their receptors in pancreatic cancer. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 2001;21:27–44.
32. Tang PA, Tsao MS, Moore MJ. A review of erlotinib and its clinical use. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:177–93.
33. Stanger BZ, Stiles B, Lauwers GY et al. Pten constrains centroacinar cell expansion and malignant transformation in the pancreas. *Cancer Cell* 2005;8:185–95.
34. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002;2:897–909.

35. Hingorani SR, Wang L, Multani AS et al. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell* 2005;7:469–83.
36. Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000;60:2002–6.
37. Tascilar M, Skinner HG, Rosty C et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:4115–21.
38. Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press, 2000.
39. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. *Tumors of the Exocrine Pancreas. AFIP Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 19*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1984.
40. Solcia E, Capella C, Klöppel G. *Tumors of the Pancreas. AFIP Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 20*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
41. Lack EE. Primary tumors of the exocrine pancreas. Classification, overview, and recent contributions by immunohistochemistry and electron microscopy. *Am J Surg Pathol* 1989;13(suppl 1):66–88.
42. Oertel JE, Heffess CS, Oertel YC. Pancreas. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. New York: Raven Press, 1996: 1419–57.
43. Klöppel G. Pathology and classification of tumours of the exocrine pancreas. In: Trede M, Carter DC, eds. *Surgery of the Pancreas, 2nd edn*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997: 447–62.
44. Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas, 2nd edn. WHO International Histological Classification of Tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1996.
45. Albores-Saavedra J, Gould EW, Angeles-Angeles A, Henson DE. Cystic tumors of the pancreas. *Pathol Annu* 1990;25:19–50.

46. Bogomoletz WV. Cystic tumours of the exocrine pancreas. In: Anthony PP, MacSween RNM, eds. *Recent Advances in Histopathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991: 141–55.
47. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433–7.
48. Eberle MA, Pfützer R, Pogue-Geile KL et al. A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32–34. *Am J Hum Genet* 2002;70:1044–8.
49. Meckler KA, Brentnall TA, Haggitt RC et al. Familial fibrocystic pancreatic atrophy with endocrine cell hyperplasia and pancreatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1047–53.
50. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer. *Cancer Res* 1976;36:2690–8.
51. Klöppel G, Bommer G, Rückert K, Seifert G. Intraductal proliferation in the pancreas and its relationship to human and experimental carcinogenesis. *Virchows Arch A* 1980;387:221–33.
52. Lüttges J, Reinecke-Lüthge A, Möllmann B et al. Duct changes and K-ras mutations in the disease-free pancreas: analysis of type, age relation and spatial distribution. *Virchows Arch* 1999; 435:461–8.
53. Andea A, Sarkar F, Adsay NV. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003;16:996–1006.
54. Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH. Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1998;22:163–9.
55. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia. A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25:579–86.



56. Kosmahl M, Pauser U, Peters K et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch* 2004; 445:168–78.
57. Lewandrowski K, Warshaw A, Compton C. Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from microcystic adenoma. *Hum Pathol* 1992;23:871–5.
58. Hoorens A, Gebhard F, Kraft K, Lemoine NR, Klöppel G. Pancreatoblastoma in an adult: its separation from acinar cell carcinoma. *Virchows Arch* 1994;424:485–90.
59. Cioc AM, Ellison EC, Proca DM, Lucas JG, Frankel WL. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1169–73.
60. Bätge B, Bosslet K, Sedlacek HH, Kern HF, Klöppel G. Monoclonal antibodies against CEA-related components discriminate between pancreatic duct type carcinomas and nonneoplastic duct lesions as well as nonduct type neoplasias . *Virchows Arch A* 1986;408:361–74.
61. Takeda S, Nakao A, Ichihara T et al. Serum concentration and immunohistochemical localization of SPan-1 antigen in pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9 antigen. *Hepatogastroenterology* 1991;38:143–8.
62. Kardon DE, Thompson LD, Przygodzki RM, Heffess CS. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic series of 25 cases. *Mod Pathol* 2001;14:443–51.
63. Klöppel G. Pancreatic, non-endocrine tumours. In: Klöppel G, Heitz PU, eds. *Pancreatic Pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 79–113.
64. Hoorens A, Prenzel K, Lemoine NR, Klöppel G. Undifferentiated carcinoma of the pancreas: analysis of intermediate filament profile and Ki-ras mutations provides evidence of a ductal origin. *J Pathol* 1998;185:53–60.
65. Molberg KH, Heffess C, Delgado R, Albores-Saavedra J. Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas and periampullary region. *Cancer* 1998;82:1279–87.

66. Sessa F, Solcia E, Capella C et al. Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an investigation of tumour cell differentiation and K-ras, p53, and c-erbB-2 abnormalities in 26 patients. *Virchows Arch* 1994;425: 357–67.
67. Santini D, Campione O, Salerno A et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:209–13.
68. Nagai E, Ueki T, Chijiwa K, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas associated with so-called “mucinous ductal ectasia”. Histochemical and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:576–89.
69. Paal E, Thompson LD, Przygodzki RM, Bratthauer GL, Heffess CS. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 22 intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, with a review of the literature. *Mod Pathol* 1999;12:518–28.
70. Terris B, Ponsot T, Paye F et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1372–7.
71. Adsay NV, Adair CF, Heffess CS, Klimstra DS. Intraductal oncocytic papillary neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1996;20:980–94.
72. Furukawa T, Klöppel G, Volkan AN et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005;447:794–9.
73. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. An analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 2002;94:62–77.
74. Albores-Saavedra J, Sheahan K, O’Riain C, Shukla D. Intraductal tubular adenoma, pyloric type, of the pancreas. Additional observations on a new type of pancreatic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2004;28:233–8.
75. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas. Clinicopathological features, prognosis and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:410–22.

76. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M et al. Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1320–7.
77. Alpert LC, Truong LD, Bossart MI, Spjut HJ. Microcystic adenoma (serous cystadenoma) of the pancreas. A study of 14 cases with immunohistochemical and electron-microscopic correlation. *Am J Surg Pathol* 1988;12:251–63.
78. Egawa N, Maillet B, Schröder S, Foulis A, Mukai K, Klöppel G. Serous oligocystic and ill-demarcated adenoma of the pancreas: a variant of serous cystic adenoma. *Virchows Arch* 1994;424:13–17.
79. Yoshimi N, Sugie S, Tanaka T et al. A rare case of serous cystadenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1992;69:2449–53.
80. Klimstra DS, Rosai J, Heffess CS. Mixed acinar–endocrine carcinomas of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1994;18:765–78
81. Ohike N, Kosmahl M, Klöppel G. Mixed acinar–endocrine carcinoma of the pancreas. A clinicopathological study and comparison with acinar-cell carcinoma. *Virchows Arch* 2004;445:231–5.
82. Klimstra DS, Wenig BM, Adair CF, Heffess CS. Pancreatoblastoma. A clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1371–89.
83. Klöppel G, Maurer R, Hofmann E et al. Solid-cystic (papillarycystic) tumours within and outside the pancreas in men: report of two patients. *Virchows Arch A* 1991;418:179–83.
84. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor  $\beta$ -catenin mutations. *Am J Pathol* 2002;160:1361–9.
85. Tanaka Y, Kato K, Notohara K et al. Frequent  $\beta$ -catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solidpseudopapillary neoplasm. *Cancer Res* 2001;61:8401–4.
86. Lüttges J, Pierré E, Zamboni G et al. Maligne nicht-epitheliale Tumoren des Pankreas. *Pathologie* 1997;18:233–7.

87. Daum O, Klecka J, Ferda J et al. Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation. *Virchows Arch* 2005;446:470–2.
88. Thompson LDR, Heffess CS. Renal cell carcinoma to the pancreas in surgical pathology material. A clinicopathologic study of 21 cases with a review of the literature. *Cancer* 2000;89:1076–88.
89. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch* 2004;444:527–35.
90. Adsay NV, Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinicopathologically distinct entity unifying “cystic dystrophy of heterotopic pancreas,” “para-duodenal wall cyst,” and “groove pancreatitis”. *Semin Diagn Pathol* 2004;21:247–54.
91. Klöppel G. Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:7–15.
92. Schneider G, Siveke JT, Eckel F, Schmid RM. Pancreatic cancer: basic and clinical aspects. *Gastroenterology* 2005;128:1606–25.
93. Luttges J, Kloppel G. Precancerous conditions of pancreatic carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:568–74.
94. Hulst SPL. Zur Kenntnis der Genese des Adenokarzinoms und Karzinoms des Pankreas. *Virchows Arch* 1905;180:288–316.
95. Sommers SC, Murphy SA, Warren S. Pancreatic duct hyperplasia and cancer. *Gastroenterology* 1954;27:629–40.
96. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer. *Cancer Res* 1976;36:2690–8.
97. Furukawa T, Chiba R, Kobari M, Matsuno S, Nagura H, Takahashi T. Varying grades of epithelial atypia in the pancreatic ducts of humans. Classification based on morphometry and multivariate analysis and correlated with positive reactions of carcinoembryonic antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118: 227–34.

98. Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH. Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1998;22: 163–9.
99. Brockie E, Anand A, Albores-Saavedra J. Progression of atypical ductal hyperplasia/carcinoma in situ of the pancreas to invasive adenocarcinoma. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:286–92.
100. Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE. Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol* 2000;156:1821–5.
101. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25:579–86.
102. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:977–87.
103. Kern SE, Hruban RH, Hidalgo M, Yeo CJ. An introduction to pancreatic adenocarcinoma genetics, pathology and therapy. *Cancer Biol Ther* 2002;1:607–13.
104. DiGiuseppe JA, Hruban RH, Offerhaus GJ et al. Detection of K-ras mutations in mucinous pancreatic duct hyperplasia from a patient with a family history of pancreatic carcinoma. *Am J Pathol* 1994; 144:889–95.
105. Yamano M, Fujii H, Takagaki T, Kadowaki N, Watanabe H, Shirai T. Genetic progression and divergence in pancreatic carcinoma. *Am J Pathol* 2000;156:2123–33.
106. Day JD, DiGiuseppe JA, Yeo C et al. Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol* 1996;27: 119–24.
107. Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000;60:2002–6.

108. Wilentz RE, Geradts J, Maynard R et al. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res* 1998;58:4740–4.
109. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997;57:2140–3.
110. DiGiuseppe JA, Hruban RH, Goodman SN et al. Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1994;101:684–8.
111. Goggins M, Hruban RH, Kern SE. BRCA2 is inactivated late in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence and implications. *Am J Pathol* 2000;156:1767–71.
112. van Heek NT, Meeker AK, Kern SE et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2002;161:1541–7.
113. Deramandt T, Rustgi AK. Mutant KRAS in the initiation of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2005;1756:97–101.
114. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988;53:549–54.
115. Smit VT, Boot AJ, Smits AM, Fleuren GJ, Cornelisse CJ, Bos JL. KRAS codon 12 mutations occur very frequently in pancreatic adenocarcinomas. *Nucleic Acids Res* 1988;16:7773–82.
116. Lohr M, Maisonneuve P, Lowenfels AB. K-Ras mutations and benign pancreatic disease. *Int J Pancreatol* 2000;27:93–103.
117. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994;54:3568–73.
118. Yanagisawa A, Ohtake K, Ohashi K et al. Frequent c-Ki-ras oncogene activation in mucous cell hyperplasias of pancreas suffering from chronic inflammation. *Cancer Res* 1993;53:953–6.

119. Tada M, Ohashi M, Shiratori Y et al. Analysis of K-ras gene mutation in hyperplastic duct cells of the pancreas without pancreatic disease. *Gastroenterology* 1996;110:227–31.
120. Luttges J, Gahleitner H, Brucher V et al. Allelic loss is often the first hit in the biallelic inactivation of the p53 and DPC4 genes during pancreatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;158:1677–83.
121. Biankin AV, Kench JG, Morey AL et al. Overexpression of p21(WAF1/CIP1) is an early event in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Res* 2001;61:8830–7.
122. Buchholz M, Braun M, Heidenblut A et al. Transcriptome analysis of microdissected pancreatic intraepithelial neoplastic lesions. *Oncogene* 2005;24:6626–36.
123. Prasad NB, Biankin AV, Fukushima N et al. Gene expression profiles in pancreatic intraepithelial neoplasia reflect the effects of Hedgehog signaling on pancreatic ductal epithelial cells. *Cancer Res* 2005;65:1619–26.
124. Klein AP, Hruban RH, Brune KA, Petersen GM, Goggins M. Familial pancreatic cancer. *Cancer J* 2001;7:266–73.
125. Klein AP, Brune KA, Petersen GM et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634–8.
126. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:738–44.
127. Brune K, Abe T, Canto M et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1067–76.
128. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:410–22.
129. Terris B, Blaveri E, Crnogorac-Jurcevic T et al. Characterization of gene expression profiles in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Am J Pathol* 2002;160:1745–54.

130. Conlon KC. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *J Clin Oncol* 2005;23:4518–23.
131. Singh M, Maitra A. Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications. *Pancreatology* 2007; 7:9–19.
132. Wagner M, Luhrs H, Kloppel G, Adler G, Schmid RM. Malignant transformation of duct-like cells originating from acini in transforming growth factor transgenic mice. *Gastroenterology* 1998;115:1254–62.
133. Wagner M, Greten FR, Weber CK et al. A murine tumor progression model for pancreatic cancer recapitulating the genetic alterations of the human disease. *Genes Dev* 2001;15:286–93.
134. Brembeck FH, Schreiber FS, Deramaudt TB et al. The mutant K-ras oncogene causes pancreatic periductal lymphocytic infiltration and gastric mucous neck cell hyperplasia in transgenic mice. *Cancer Res* 2003;63:2005–9.
135. Grippo PJ, Nowlin PS, Demeure MJ, Longnecker DS, Sandgren EP. Preinvasive pancreatic neoplasia of ductal phenotype induced by acinar cell targeting of mutant Kras in transgenic mice. *Cancer Res* 2003;63:2016–19.
136. Hingorani SR, Tuveson DA. Targeting oncogene dependence and resistance. *Cancer Cell* 2003;3:414–17.
137. Pasca di Magliano M, Sekine S, Ermilov A, Ferris J, Dlugosz AA, Hebrok M. Hedgehog/Ras interactions regulate early stages of pancreatic cancer. *Genes Dev* 2006;20:3161–73.
138. Kuang C, Xiao Y, Liu X et al. In vivo disruption of TGF-beta signaling by Smad7 leads to premalignant ductal lesions in the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:1858–63.
139. Ijichi H, Chytil A, Gorska AE et al. Aggressive pancreatic ductal adenocarcinoma in mice caused by pancreas-specific blockade of transforming growth factor-beta signaling in cooperation with active Kras expression. *Genes Dev* 2006;20:3147–60.
140. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al. Pathology of genetically engineered mouse models of pancreatic exocrine cancer: consensus report and recommendations. *Cancer Res* 2006; 66:95–106.



141. Kalsner MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985;56:397–402.
142. Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, Tsuji T, Hamada C, Baba H. Identification of prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic cancer: under-analysis of cumulative survival curve. *World J Surg* 2006;30:213–18.
143. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN. New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:211–15.
144. Lin A, Feller ER. Pancreatic carcinoma as a cause of unexplained pancreatitis: report of ten cases. *Ann Intern Med* 1990;113:166–7.
145. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986;90:343–9.
146. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, Steinberg SM, Sindelar WF. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988;6:462–8.
147. Ritts RE, Pitt HA. CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1998;7:93–101.
148. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2897–902.
149. Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM. Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:350–5.
150. Karachristos A, Scarmeas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1286–92.
151. Safi F, Schlosser W, Kolb G, Beger HG. Diagnostic value of CA 19-9 in patients with pancreatic cancer and nonspecific gastrointestinal symptoms. *J Gastrointest Surg* 1997;1:106–12.

152. Peterli R, Meyer-Wyss B, Herzog U, Tondelli P. [CA19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice.] *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:77–9.
153. Ott DJ. Pancreatic tumors: efficacy of newer CT techniques matches that of endoscopic sonography. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1414–16.
154. Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1263–72.
155. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990;125:230–3.
156. Wren SM, Ralls PW, Stain SC, Kasiraman A, Carpenter CL, Parekh D. Assessment of resectability of pancreatic head and periampullary tumors by color flow Doppler sonography. *Arch Surg* 1996;131:812–17; discussion 817–18.
157. Aslanian H, Salem R, Lee J, Andersen D, Robert M, Topazian M. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1381–5.
158. Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of onsite cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1289–94.
159. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, Fernandez-del Castillo C. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000;135:409–14; discussion 414–15.
160. Kahl S, Malfertheiner P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of patients with solid pancreatic masses. *Dig Dis* 2004;22:26–31.
161. Ellsmere J, Mortele K, Sahani D et al. Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? *Surg Endosc* 2005;19:369–73.
162. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003;237:853–8; discussion 858–9.

163. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Further experience with laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82:1127–9.
164. Shoup M, Winston C, Brennan MF, Bassman D, Conlon KC. Is there a role for staging laparoscopy in patients with locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg* 2004;8:1068–71.
165. Makary MA, Warshaw AL, Centeno BA, Willet CG, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C. Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management. *Arch Surg* 1998;133:361–5.
166. Freeny PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993;165:600–6.
167. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995;130:295–9; discussion 299–300.
168. Gouma DJ, Nieveen van Dijkum EJ, de Wit LT, Obertop H. Laparoscopic staging of biliopancreatic malignancy. *Ann Oncol* 1999;10(suppl 4):33–6.
169. John TG, Greig JD, Carter DC, Garden OJ. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1995; 221:156–64.
170. Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS, Coit DG, Turnbull AD, Brennan MF. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg* 1996;223:134–40.
171. Minnard EA, Conlon KC, Hoos A, Dougherty EC, Hann LE, Brennan MF. Laparoscopic ultrasound enhances standard laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 228:182–7.
172. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001;88:325–37.
173. Kwon AH, Inui H, Kamiyama Y. Preoperative laparoscopic examination using surgical manipulation and ultrasonography for pancreatic lesions. *Endoscopy* 2002;34:464–8.

174. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 2002;137:164–8.
175. Diehl SJ, Lehmann KJ, Gaa J, McGill S, Hoffmann V, Georgi M. MR imaging of pancreatic lesions. Comparison of manganese-DPDP and gadolinium chelate. *Invest Radiol* 1999;34:589–95.
176. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000;356:190–3.
177. Ly JN, Miller FH. MR imaging of the pancreas: a practical approach. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1289–306.
178. Annovazzi A, Peeters M, Maenhout A, Signore A, Dierckx R, Van De Wiele C. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2003;125:1235–45.
179. Frohlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:250–5.
180. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F. TNM Classification Maligner Tumoren. Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 86–88.
181. Takahashi T, Ishikara H, Kato H, Tanabe T, Yoshiki T. Intrapancreatic, extratumoral perineural invasion. *Acta Pathol Jpn* 1992;42:99–103.
182. Kayahara M, Nagakawa T, Futagami F et al. Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 1996;78:2485–2491.
183. Heeckt P, Safi F, Binder T, Büchler M. Free intraperitoneal tumor cells in pancreatic cancer: significance for clinical course and therapy. *H Det Chirurg* 1992;63:563–7.
184. Ohigashi H, Ishikawa O, Sasaki Y et al. K-ras point mutation in the nerve plexus around superior mesenteric artery in resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Arch Surg* 2000;135:1450–5.
185. Ando N, Nakao A, Nomoto S et al. Defection of mutant K-ras in dissected paraaortic lymph nodes of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 1997;15:374–8.

186. Hosch SB, Knoefel WT, Metz S et al. Early lymphatic tumor cell dissemination in pancreatic cancer: frequency and prognostic significance. *Pancreas* 1997;15:154–9.
187. Demuere MJ, Doffek KM, Komojowski RA, Wilson SD. Adenocarcinoma of the pancreas. Detection of occult metastases in regional lymph nodes by PCR-based assay. *Cancer* 1998;83: 1328–34.
188. Mühling B, Dehner C, Steiger et al. Micrometastatisation in pancreatic head cancer: use of polymerase chain reaction for precise tumor staging. (unpublished data 2007)
189. Tamagawa E, Ueda M, Takahashi S et al. Pancreatic lymph node and plexus micrometastases detected by enriched polymerase chain reaction and nonradioisotopic singlestrand conformation polymorphism analysis: a new predictive factor for recurrent pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997;3:2143–9.
190. Japanese Pancreas Society. Classification of Pancreatic Carcinoma, 2nd English edn. Tokyo: Kanehara & Co., 2002.
191. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–130.
192. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. Vital Statistics of Japan 2004.
193. Japan Pancreas Society. Classification of Pancreatic Carcinoma, 2nd English edn. Tokyo: Kanehara Publishing, 2003.
194. Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S et al. Pancreatic cancer registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 2004;28:219–30.
195. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222: 638–45.
196. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, Sharp SM, Warshaw AL, Fisher ES. Effect of hospital volume on in-house mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;125:250–6.

197. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ et al. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993;217:430–8.
198. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995;130:295–300.
199. Suzuki Y, Ichihara T, Nakao A, Sakamoto J, Takagi H, Nagura H. High serum levels of DUPAN 2 antigen and CA19-9 in pancreatic cancer: correlation with immunocytochemical localization of antigens in cancer cells. *Hepatogastroenterology* 1988;35:128–35.
200. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;52:350–5.
201. Agarwal B, Abu-Hamada E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99:844–50
203. Tryka AF, Brooks JR. Histopathology in the evaluation of total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Ann Surg* 1979;190:373–81.
204. Ihse I, Lilja P, Arnesjo B, Bengmark S. Total pancreatectomy for cancer. An appraisal of 65 cases. *Ann Surg* 1977;186:675–80.
205. Kloppel G, Lohse T, Bosslet K, Ruckert K. Ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: incidence of tumor involvement beyond the Whipple resection line. Histological and immunocytochemical analysis of 37 total pancreatectomy specimens. *Pancreas* 1987;2:170–5.
206. Ichihara T, Nagura H, Nakao A, Sakamoto J, Watanabe T, Takagi H. Immunohistochemical localization of CA 19-9 and CEA in pancreatic carcinoma and associated diseases. *Cancer* 1988;61:324–33.
207. Nakao A, Ichihara T, Nonami T et al. Clinicohistopathologic and immunohistochemical studies of intrapancreatic development of carcinoma of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1989;209:181–7.

208. Bottger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999;23:164–71.
209. Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, Kestens PJ. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk-factors in 103 patients. *Ann Surg* 1984;199:432–7.
210. Braasch JW, Gray BN. Considerations that lower pancreaticoduodenectomy mortality. *Am J Surg* 1977;133:480–4.
211. Hatfield ARW, Tobias R, Terblanche J et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982;ii:896–9.
212. McPherson GAD, Benjamin IS, Hodgson HJF, Bowley NB, Allison DJ, Blumgart LH. Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71:371–5.
213. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, Mann LL, Deutsch LS, Longmire WP. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg* 1985;201:545–53.
214. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreaticoduodenectomy *Arch Surg* 1998;133:149–54.
215. Nakao A, Takeda S, Sakai M et al. Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection. *Pancreas* 2004;28:289–92.
216. Nagakawa T, Kayahara M, Ueno K, Ohta T, Konishi I, Miyazaki I. Clinicopathological study on neural invasion to the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1992;39:51–5.
217. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Tsukioka Y, Miyazaki I. Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathologic analysis of nodal involvement and plexus invasion. *Surgery* 1995;117:616–23.
218. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takagi H. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas* 1996;12:357–61.

219. Takahashi T, Ishikura H, Motohara T, Okushiba S, Dohke M, Katoh H. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 1997;65:164–70.
220. Kaneko T, Nakao A, Inoue S et al. Extrapancreatic nerve plexus invasion by carcinoma of the head of the pancreas. Diagnosis with intraportal endovascular ultrasonography. *Int J Pancreatol* 1996;19:1–7.
221. Tashiro S, Uchino R, Hiraoka T et al. Surgical indication and significance of portal vein resection in biliary and pancreatic cancer. *Surgery* 1991;109:481–7.
222. Takahashi S, Ogata Y, Tsuzuki T. Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1994;81:1190–3.
223. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg* 1996;224:342–7; discussion 347–9.
224. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998;85:611–17.
225. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou E et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg* 1999;23:926–9.
226. van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2001;129:158–63.
227. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001;182:120–9.
228. Capussoti L, Massucco P, Ribero D, Vigano L, Muratore A, Calgaro M. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer. Outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 2003;138:1316–22.
229. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takagi H. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. *Surgery* 1995;117:50–5.



230. Delcore R, Rodriguez FJ, Forster J, Hermreck AS, Thomas JH. Significance of lymph node metastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. *Am J Surg* 1996;172: 463–8; discussion 468–9.
231. Kayahara M, Nagakawa T, Kobayashi H et al. Lymphatic flow in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1992;70:2061–6.
232. Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al. Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy. *Surgery* 1997;121:244–9.
233. Nakao A, Harada A, Nonami T et al. Lymph node metastases in carcinoma of the head of the pancreas region. *Br J Surg* 1995; 82:399–402.
234. Nakao A, Harada A, Nonami T et al. Lymph node metastasis in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Br J Surg* 1997;84:1090–2.
235. Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988;208:215–20.
236. 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;22:248–52; discussion 252–3.
237. Henne-Bruns D, Vogel I, Luttges J, Kloppel G, Kremer B. Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg* 2000;24:595–601; discussion 601–2.
238. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998;228:508–17.
239. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355–66; discussion 366–8.

240. Sakai M, Nakao A, Kaneko T et al. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery* 2005;137:606–11.
241. Lei S, Kini J, Kim K, Howard JM. Pancreatic cancer. Cytologic study of peritoneal washings. *Arch Surg* 1994;129:639–42.
242. Juhl H, Stritzel M, Wroblewski A et al. Immunocytological detection of micrometastatic cells: comparative evaluation of findings in the peritoneal cavity and the bone marrow of gastric, colorectal and pancreatic cancer patients. *Int J Cancer* 1994;57:330–5.
243. Edge SB, Schmiege RE Jr, Rosenlof LK, Wilhelm MC. Pancreas cancer resection outcome in American University centers in 1989–1990. *Cancer* 1993;71:3502–8.
244. Whipple AO. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763–79.
245. Crile G Jr. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970;130:1049–53.
246. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975;182:715–21.
247. Braasch JW, Deziel DJ, Rossi RL, Watkins E Jr, Winter PF. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. Experience with 87 patients. *Ann Surg* 1986;204:411–18.
248. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987;206:358–65.
249. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995;130:295–9.
250. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447–58.
251. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001;136:391–8.

252. Makary MA, Warshaw AL, Centeno BA, Willet CG, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C. Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management. *Arch Surg* 1998;133:361–5.
253. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1094–104.
254. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 1998;133:149–54.
255. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001;234: 47–55.
256. Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1999;230:131–42.
257. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 2000;4:258–67.
258. Warshaw AL, Thayer SP. Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2004;8:733–41.
259. Tyler DS, Evans DB. Reoperative pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1994;219:214.
260. Conlon KC, Labow D, Leung D et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001;234:487–93.
261. Kram HB, Clark SR, Ocampo HP, Yamaguchi MA, Shoemaker WC. Fibrin glue sealing of pancreatic injuries, resections, and anastomoses. *Am J Surg* 1991;161:479–81.
262. Tashiro S, Murata E, Hiraoka T, Nakakuma K, Watanabe E, Miyauchi Y. New technique for pancreaticojejunostomy using a biological adhesive. *Br J Surg* 1987;74:392–4.
263. Suzuki Y, Kuroda Y, Morita A et al. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Arch Surg* 1995;130:952–5.

264. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004;8:766–72.
265. H. G. Beger .*The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*, Second Edition , 2008 Blackwell Publishing Limited
266. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005;92: 547–56.
267. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240:738–45.
268. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355–66.
269. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000;231:293–300.
270. Murakami Y, Uemura K, Sasaki M et al. Duodenal cancer arising from the remaining duodenum after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for ampullary cancer in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:389–92.
271. Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000;87:883–9.
272. Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients. *Arch Surg* 2005;140:849–54.
273. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 2004;139:718–25.
274. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas in 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567–79.

275. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004;8:951–9.
276. Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8–13.
277. Buchler M, Friess H, Klempa I et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg* 1992;163:125–30.
278. Friess H, Beger HG, Sulkowski U et al. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1995;82:1270–3.
279. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997;226:632–41.
280. Montorsi M, Zago M, Mosca F et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery* 1995;117:26–31.
281. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group. *Br J Surg* 1994;81:265–9.
282. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000;232: 419–29.
283. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg* 2005;92:1059–67.
284. Oussoultzoglou E, Bachellioer P et al. Pancreaticogastrostomy decreased relaparotomy caused by pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy compared with pancreaticojejunostomy. *Arch Surg* 2004; 139:327–335

285. Gueroult S, Pare Y et al. Completion pancreatectomy for postoperative peritonitis after pancreaticoduodenectomy: early and late outcome. *Arch Surg* 2004; 139:16-19
286. Cullen JJ, Sarr J et al. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance and management. *Am J Surg* 1994; 168: 295-298.
287. Farley DR, Schwall G et al. Completion pancreatectomy for complication after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1996; 83: 176-179.
288. Andren-Sandberg A, Kulli C, Wagner M, Friess H, Buchler M. There is no delayed gastric emptying after a pancreatic resection without complications. *Pancreas* 1998;17:423.
289. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 1993;218:229-37.
290. Fischer CP, Hong JC. Method of pyloric reconstruction and impact upon delayed gastric emptying and hospital stay after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2006;10:215-19.
291. Baradi H, Walsh RM, Henderson JM, Vogt D, Popovich M. Postoperative jejunal feeding and outcome of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2004;8:428-33.
292. Rumstadt B, Schwab M, Korth P et al. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998;227:236-241
293. Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy. *Ann Surg* 1988;207:39-47
294. Shankar S, Russell RC. Haemorrhage in pancreatic disease. *Br J Surg* 1989;76:863-866
295. Wente MN, Shrikhande SV, Kleeff J et al. Management of early hemorrhage from pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 2006;23:203-208
296. Muller MW, Friess H, Begor HG et al. Gastric emptying following pylorus-preserving Whipple and duodenum-preserving pancreatic head resection in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:257-263
297. Rumstadt B, Schwab M, Korth P et al. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998;227:236-241

298. Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy. *Ann Surg* 1988;207:39-47
299. Shankar S, Russell RC. Haemorrhage in pancreatic disease. *Br J Surg* 1989;76:863-866
300. Niedergethmann M, Farag SM, Post S. Postoperative complications of pancreatic cancer surgery. *Minerva Chir* 2004;59:175-183
301. Katz S, Lazar L, Rathaus V et al. Can ultrasonography replace computed tomography in the initial assessment of children with blunt abdominal trauma? *J Pediatr Surg* 1996;31:649-651
302. Buchler MW, Friess H, Wagner M et al. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000;87:883-889
303. Katz S, Lazar L, Rathaus V et al. Can ultrasonography replace computed tomography in the initial assessment of children with blunt abdominal trauma? *J Pediatr Surg* 1996;31:649-651
304. Balachandran P, Sikora SS, Raghavendra Rao RV et al. Haemorrhagic complications of pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg* 2004;74:945-950
305. Celis J, Berrospi F. Simple technique to approach bleeding of the pancreatic stump after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol* 2002;79:256-258
306. Wente MN, Shrikhande SV, Kleeff J et al. Management of early hemorrhage from pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 2006;23:203-208
307. Rumstadt B, Schwab M, Korth P et al. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998;227:236-241
308. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis of five year survivals. *Ann Surg* 1996;223: 273–9.  
595–610.
309. Wagner M, Redaelli C, Lietz C et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586–94.

311. Richter A, Niedergethmann M, Sturm J et al. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003;27:324–9.
312. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721–31.
313. Cameron J, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006;244:10–15.
314. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the pancreas area. *Cancer* 1978;41:880.
315. Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K et al. The pattern of lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas. Histologic study of the surgical findings in patients undergoing extensive nodal dissections. *Int J Pancreatol* 1993;13:15–22
316. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y et al. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988;208:215–20.
317. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H et al. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. *Dig Surg* 1999;16:337–45.
318. Manabe T, Ohshio G, Baba N et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of pancreas. *Cancer* 1989;64: 1132–7.
319. Kawarada Y, Yokoi H, Isaji S et al. Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer. *Digestion* 1999;60(suppl 1):120–5.
320. Imaizumi T, Hanyu F, Harada N et al. Extended radical Whipple resection for cancer of the pancreatic head: operative procedure and results. *Dig Surg* 1998;15:299–307.
321. 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;22:248–52; discussion 252–253.



322. Hirata K, Sato T, Mukaiya M et al. Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1997;132:771–6; discussion 777.
323. Masson B, Loze S, Bercovici D. Is extended lymphadenectomy justified in surgery for pancreatic adenocarcinoma? Apropos of a series of 59 cases. *Chirurgie* 1994;120:216–18.
324. Satake K, Nishiwaki H, Yokomatsu H et al. Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175: 259–65.
325. Capussotti L, Massucco P, Ribero D et al. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 2003;138:1316–22.
326. Popiela T, Kedra B, Sierzega M. Does extended lymphadenectomy improve survival of pancreatic cancer patients? *Acta Chir Belg* 2002;102:78–82.
327. Henne-Bruns D, Vogel I, Luttgies J, Kloppel G, Kremer B. Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg* 2000;24:595–601; discussion 601–603.
328. Gazzaniga GM, Cappato S, Papadia F et al. D1 versus D2 pancreatoduodenectomy in surgical therapy of pancreatic head cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1471–8.
329. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Ann Surg* 1998;228:508–17.
330. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005;138: 618–28; discussion 628–30.
331. Nimura Y. EHPBA congress abstract 2005
331. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, Andrén-Sandberg A, Asbun HJ, Bockhorn M, Büchler MW, Conlon KC, Fernández-Cruz L, Fingerhut A, Friess H, Hartwig W, Izbicki JR, Lillemoe KD, Milicevic MN, Neoptolemos JP, Shrikhande SV,

Vollmer CM, Yeo CJ, Charnley RM; International Study Group on Pancreatic Surgery. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014 Sep;156(3):591-600

332. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973;73:307–20.

333. Siriwardana H, Siriwardena A. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg* 2006;93:662–73.

334. Leach S, Lee J, Charnsangavej C et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric–portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998;85:611–17.

335. Nakao A, Takeda S, Inoue S et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 2006; 30:976–82.

336. Carrere N, Sauvanet A, Goere D et al. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World J Surg* 2006;30:1526–35.

337. Riediger H, Makowiec F, Fischer E et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1106–15.

338. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou P et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001;182:120–9.

339. Sasson A, Hoffmann J, Ross E et al. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 2002;6:147–58.

340. Varadhachary G, Tamm E, Abbruzzese J et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1035–46.

341. Settmacher U, Langrehr J, Husmann I et al. Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas. *Chirurg* 2004;75:1199–206.

342. Li B, Chen F, Ge X et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular reconstruction in treating carcinoma of the pancreatic head. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:612–15.
343. Shoup M, Conlon K, Klimstra D et al. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg* 2003;7:946–52.
344. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ et al. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 1996;223:718–25.
345. Van Cutsem E, Aerts R, Haustermans K et al. Systematic treatment of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16: 265–74.
346. Mann O, Strate T, Schneider C, et al. Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer: current state and perspectives. *Anticancer Res* 2006;26:681–6.
347. Shrikhande S, Kleeff J, Reiser C et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:118–27.
348. Takada T, Yasuda H, Amano H et al. Simultaneous hepatic resection with pancreatoduodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? *Hepatogastroenterology* 1997;44:567–73
349. Squillaci E, Fanucci E, Sciuto F et al. Vascular involvement in pancreatic neoplasm: a comparison between spiral CT and DSA. *Dig Dis Sci* 2003;48:449–58
350. Long EE, Van Dam J, Weinstein S, Jeffrey B, Desser T, Norton JA. Computed tomography, endoscopic, laparoscopic, and intraoperative sonography for assessing resectability of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2005;14:105–13.
351. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *Am J Roentgenol* 1997;168:1439–43.
352. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165: 68–72; discussion 72–73.
353. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001;234:758–68.

354. Reinders ME, Allema JH, van Gulik TM et al. Outcome of microscopically nonradical, subtotal pancreaticoduodenectomy (Whipple's resection) for treatment of pancreatic head tumors. *World J Surg* 1995;19:410–14; discussion 414–15
355. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ et al. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 1996;223:718–25; discussion 725–728.
356. Kuhlmann K, de Castro S, van Heek T et al. Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer. *Surgery* 2006;139:188–96.
357. Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005;128:1626–41.
358. Schneider G, Siveke JT, Eckel F, Schmid RM. Pancreatic cancer: basic and clinical aspects. *Gastroenterology* 2005;128:1606–25.
359. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049–57
360. Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982;91:123–33.
361. Singh S, Reber H. Surgical palliation for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989;69:599–611.
362. Watanapa P, Williamson R. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992; 79:8–20.
363. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage: a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980;12:8–11.
364. Naggar E, Krag E, Matzen P. Endoscopically inserted biliary endoprosthesis in malignant obstructive jaundice. A survey of the literature. *Liver* 1990;10:321–4.
365. Costamagna G, Pandolfi M. Endoscopic stenting for biliary and pancreatic malignancies. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:59–67.
366. Molnar W, Stockum AE. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter: a new therapeutic method. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;122:356–67.

367. Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;ii:57–62.
368. von Winiwarter A, Bidder A. Ein Fall von Galleretention bedingt durch Impermeabilität des Ductus choledochus: Anlegung einer Gallenblasen-Darmfistel: Heilung. *Zentralbl Chir* 1881;9: 581–2.
369. Monastyrski ND, Tilling G. Zur Frage von der chirurgischen Behandlung der vollständigen Undurchgängigkeit des Ductus choledochus. *Zentralbl Chir* 1888;15:778–9.
370. Sprengel O. Über einen Fall von Exstirpation der Gallenblase mit Anlegung einer Kommunikation zwischen Duodenum und Ductus choledochus. *Zentralbl Chir* 1891;18:121–2.
371. Dahl R. Eine neue Operation an den Gallenwegen. *Zentralbl Chir* 1909;36:266–7.
372. Cole WH, Ireneus C, Reynolds JT. Strictures of the common duct. *Ann Surg* 1951;133:684–96.
373. Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL, Hansen PD. Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. *Ann Surg* 2003; 237:86–93.
374. Tarnasky PR, England RE, Lail M, Pappas TN, Cotton PB. Cystic duct patency in malignant obstructive jaundice. An ERCP-based study relevant to the role of laparoscopic cholecystojejunostomy. *Ann Surg* 1995;221:265–71.
375. DiFronzo LA, Egrari S, O’Connell TX. Choledochoduodenostomy for palliation of unresectable pancreatic cancer. *Arch Surg* 1998; 133:820–5.
376. DiFronzo LA, Cymerman J, Egrari S, O’Connell TX. Unresectable pancreatic carcinoma: correlating length of survival with choice of palliative bypass. *Am Surg* 1999;65:955–8.
377. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:170–8.
378. Shimi S, Banting S, Cuschieri A. Laparoscopy in the management of pancreatic cancer: endoscopic cholecystojejunostomy for advanced disease. *Br J Surg* 1992;79:317–19.

379. Fletcher DR, Jones RM. Laparoscopic cholecystojejunostomy as palliation for obstructive jaundice in inoperable carcinoma of the pancreas. *Surg Endosc* 1992;6:147–9.
380. Date RS, Siriwardena AK. Laparoscopic biliary bypass and current management algorithms for the palliation of malignant obstructive jaundice. *Ann Surg Oncol* 2004;11:815–17.
381. Rothlin M, Schob O, Weber M. Laparoscopic gastro- and hepaticojejunostomy for palliation of pancreatic cancer: a case controlled study. *Surg Endosc* 1999;13:1065–9.
382. Tinoco R, El-Kadre L, Tinoco A. Laparoscopic choledochoduodenostomy. *J Laparoendosc* 1999;9:123–6.
383. Date RS, Siriwardena AK. Current status of laparoscopic biliary bypass in the management of non-resectable peri-ampullary cancer. *Pancreatology* 2005;5:325–9.
384. Smith AC, Dowsett JF, Russell RCG, Hatfield ARW, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655–60.
385. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30:1132–5.
386. Bornman PC, Harries-Jones EP, Tobias R, van Stiegmann G, Terblanche J. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. *Lancet* 1986;i:69–71.
387. Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a metanalysis. *Liver Transplant* 2000;6:302–8.
388. van den Bosch RP, van der Schelling GP, Klinkenbij JH et al. Guidelines for the application of surgery and endoprotheses in the palliation of obstruction jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann Surg* 1994;219:18–24.
389. Nuzzo G, Clemente G, Greco F, Ionta R, Cadeddu F. Is the chronologic age a contra-indication for surgical palliation of unresectable periampullar neoplasms? *J Surg Oncol* 2004;88:206–9.

390. Lockhart AC, Rothenberg ML, Berlin JD. Treatment of pancreatic cancer: current therapy and continued progress. *Gastroenterology* 2005;128:1642–54.
391. Lichtenstein D, Carr-Locke D. Endoscopic palliation for unresectable pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1995;75:969–88.
392. Maetani I, Tada T, Ukita T et al. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004;36:73–8.
393. Holt AP, Patel M, Ahmed MM. Palliation of patients with malignant gastroduodenal obstruction with self-expanding metallic stents: the treatment of choice? *Gastrointest Endosc* 2004;60: 1010–17.
394. van der Schelling GP, van den Bosch RP, Klinkenbij JH. Is there a place for gastroenterostomy in patients with advanced cancer of the head of the pancreas. *World J Surg* 1993;17:128–32.
395. Weaver DW, Wiencek RG, Bouwman DL. Gastrojejunostomy: is it helpful for patients with pancreatic cancer? *Surgery* 1987;102: 608–13.
396. Lucas CE, Ledgerwood AM, Bender JS. Antrectomy with gastrojejunostomy for unresectable pancreatic cancer causing duodenal obstruction. *Surgery* 1991;110:583–90.
397. Lillemoe KD, Sauter P, Pitt H, Yeo C, Cameron JL. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:1–10.
398. Hamade AM, Al-Bahrani AZ, Owera AMA et al. Therapeutic, prophylactic, and preresection applications of laparoscopic gastric and biliary bypass for patients with periampullary malignancy. *Surg Endosc* 2005;19:1333–40.
399. van Heek N, de Castro S, van Eijck C et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer. *Ann Surg* 2003;238:894–905
400. Varadhachary GR, Tamm EP, Crane C, Evans DB, Wolff RA. Borderline resectable pancreatic cancer. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:377–84.
401. Schmidt J, Fraunhofer S, Fleisch M, Zirngibl H. Is peritoneal cytology a predictor of unresectability in pancreatic carcinoma? *Hepatogastroenterology* 2004;51:1827–31.

402. Zhao ZW, He JY, Tan G, Wang HJ, Li KJ. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in judging the resectability of pancreatic head cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:609–11.
403. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001; 88:325–37.
404. Anon. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987;59:2006–10.
405. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads 5-fluorouracil), and high dose radiation 5-fluorouracil: the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705–10.
406. Blackstock AW, Bernard SA, Richards F et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2208–12.
407. Li CP, Chao Y, Chi KH et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:98–104
408. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
409. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293–302.
410. Dunst J, Reese T, Sutter T et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3983–91.
411. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL et al. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1145–51.



412. Iannitti D, Dipetrillo T, Akerman P et al. Erlotinib and chemoradiation followed by maintenance erlotinib for locally advanced pancreatic cancer: a phase I study. *Am J Clin Oncol* 2005;28:570–5

413. Ben-Josef E, Shields AF, Vaishampayan U et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:454–9.

## BIOGRAFIJA

Dr Igor (Ignjat) Ignjatović rođen je u Vrnjačkoj Banji, 11.11.1974. Osnovnu školu “Jovan Jovanović-Zmaj” završio je u Pančevu. Nosilac je diplome “Vuk Stefanović-Karadžić”. Gimnaziju “Uroš Predić” završio je u Pančevu sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, pohađao je od 1993. do 1999. godine. Diplomirao je sa prosečnom ocenom 9,43. Iz grupe predmeta od značaja, ispit iz hirurgije položio je sa ocenom 10.

Magistarske studije na smeru *Hirurška anatomija* upisao je 2000. godine. Magistarsku tezu pod nazivom *Uticaj obima resekcije na rezultate hirurškog lečenja karcinoma glave pankreasa*, odbranio je sa uspehom jula 2010. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Specijalizaciju iz opšte hirurgije započeo je oktobra 2000. i završio 2006. godine na Klinici za digestivnu hirurgiju (Prva hirurška klinika), KCS. Specijalistički ispit položio je 29.09.2006. godine sa odličnim uspehom.

Od oktobra 2000. godine je u stalnom radnom odnosu na Klinici za digestivnu hirurgiju (Prva Hirurška), KCS, u zvanju kliničkog lekara, lekara na specijalizaciji i potom hirurga specijaliste drugog (II) odeljenja gde radi i danas.

Završio je bazični kurs laparoskopske hirurgije u organizaciji JUEH (Jugoslovensko udruženje za endoskopsku hirurgiju) u KBC “Dragiša Mišović”, Beograd, 2008. godine. Završio je kurs za intraoperativni ultrazvuk (*Intraoperative ultrasound postgraduate course*), na E-AHPBA kongresu, Beograd, 2013. godine.

Prvi autor je nosilac ili saradnik u 31 stručnih i naučnih radova. Sedam (7) publikacija *in extenso* u časopisima sa JCR liste (kumulativni IF-6). Jedan (1) rad citiran u Medline-u. Dve (2) publikacije *in extenso* u časopisima koji nisu uključeni u gore pomenute baze podataka. Jedna (1) publikacija *in extenso* u zborniku nacionalnog skupa. Osamnaest (18) izvoda u zbornicima međunarodnih skupova. Tri (3) izvoda u zbornicima nacionalnih skupova.

Član je Jugoslovenskog udruženja za endoskopsku hirurgiju (JUEH), Hirurške sekcije Srpskog lekarskog društva (SLD), Evropskog pankreasnog kluba (EPC-*European pancreatic club*), Evropskog Udruženja za HPB hirurgiju (*European Hepato-Pancreato-Biliary Association-E-HPBA*) i član uredničkog odbora (*editorial board*) američkog časopisa *Abdomen*.

Dobitnik je putne stipendije na 41. EPC (*European pancreatic club*) sastanku u Segedinu, Mađarska, 2009. godine za rad pod nazivom *Comparison of the Results after Radical Surgical Procedures for Periapillary Malignancies*. Dobitnik je putne stipendije na 26. sastanku japanskog HBP hirurškog udruženja u vrednosti od 800 USD u Wakayama-i, Japan,

2014. godine za rad pod nazivom *Extended lymphadenectomy vs standard lymphadenectomy in the surgical treatment of pancreatic head carcinoma*.

Glavna oblast interesovanja Dr Ignjatovića je hirurgija pankreasa i hepato-bilijarnog trakta. Dr Ignjatović je radio kao hirurg specijalista na drugom (II) odeljenju Klinike za bolesti digestivnog sistema, koje se dominantno bavi oboljenjima pankreasa, jetre i žučnih puteva. Od samog početka je bio uključen u sve vrste aktivnosti na odeljenju što podrazumeva aktivno učešće u izvođenju dijagnostičkih procedura, rad u operacionoj sali, postoperativnu negu pacijenata i angažovanje u naučno-istraživačkom radu. U okviru hirurgije hepato-bilijarnog trakta i pankreasa, oblast dominantnog interesovanja Dr Ignjatovića je hirurgija tumora periampularne regije a naročito karcinoma glave pankreasa. Odeljenje na kojem radi je odeljenje sa najvećim brojem radikalnih operacija karcinoma glave pankreasa u našoj zemlji. Izvodi samostalno najveći broj hirurških procedura iz oblasti hirurgije jetre, pankreasa i žučnih puteva i asistira sve hirurške procedure iz pomenute oblasti, uključujući i najsloženije hirurške zahvate. Poslednjih godina, Dr Ignjatović pokazuje interesovanje za oblast video-endoskopske (laparoscopske) hirurgije. Planira dalje stručno usavršavanje u ovoj oblasti što se naročito odnosi kako na opšte hirurške laparoscopske procedure tako i na laparoscopsku hirurgiju jetre, žučnih puteva i pankreasa. Planira da 2016. obavi stručno usavršavanje (*fellowship*) iz oblasti napredne minimalno invazivne HPB hirurgije u Southampton-u, U.K., pod stručnim nadzorom Prof. Mohammad Abu Hilal-a.

Tečno govori engleski i služi se francuskim jezikom. Potpuno je obučen za korišćenje svih programa i aplikacija *Microsoft Office*-a.

Oženjen je i otac je dva sina, Vojina i Lazara.

**Prilog 1.**

## **Izjava o autorstvu**

Potpisani-a Igor I. Ignjatović

broj upisa \_\_\_\_\_

### **Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

**“UTICAJ OBIMA LIMFADENEKTOMIJE NA REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA  
OBOLELIH OD KARCINOMA GLAVE PANKREASA“**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 04.07.2016.



---

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Igor I. Ignjatović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada „**UTICAJ OBIMA LIMFADENEKTOMIJE NA REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA OBOLELIH OD KARCINOMA GLAVE PANKREASA**“

Mentor : Prof. Dr Srbislav Knežević

Potpisani: Igor I. Ignjatović

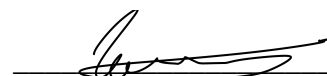
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 04.07.2016



**Prilog 3.**

## **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„UTICAJ OBIMA LIMFADENEKTOMIJE NA REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA OBOLELIH OD KARCINOMA GLAVE PANKREASA“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 04.07.2016.

