

MOŽNOSTI RADIOFREKVENČNÍ ABLACE U TUMORU PANKREATU – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

POSSIBILITIES OF RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE PANCREATIC TUMORS – FIRST EXPERIENCES

původní práce

Tomáš Andrašina¹
Jan Hlavsa²
Vlastimil Válek¹
Zdeněk Kala²
Jiří Neubauer¹

¹Radiologická klinika MU a FN, Brno

²Chirurgická klinika MU a FN, Brno

Přijato: 15. 10. 2008.

Korespondenční adresa:

MUDr. Tomáš Andrašina
Radiologická klinika MU a FN
Jihlavská 20, 645 20 Brno
e-mail: tandrasina@fnbrno.cz

SOUHRN

Andrašina T, Hlavsa J, Válek V, Kala Z, Neubauer J. Možnosti radiofrekvenční ablace u tumoru pankreatu – první zkušenosti

Cíl. Přes pokroky v chirurgické a medikamentózní onkologické léčbě je karcinom pankreatu v zásadě nevyléčitelné onemocnění. Role radiologie spočívá v precizní diagnóze tumorózního procesu a v řešení komplikací nádorového onemocnění. Preoperačně se jedná zejména o lokalizaci pankreatické léze, staging a určení lokální resekability. Metoda radiofrekvenční ablace pankreatu má za cíl prodloužit přežívání pacientů s inoperabilním stadiem tumoru.

Metoda. K alternativní intervenci jsou indikováni pacienti s inoperabilním tumoru pankreatu, bez vzdálených metastáz. Od roku 2007 byla ablace provedena u šesti pacientů – 5× ductální adenokarcinom hlavy, 1× maligní neuroendokrinní tumor těla pankreatu.

Výsledky. Článek referuje první klinické zkušenosti s metodou radiofrekvenční ablace u inoperabilního tumoru pankreatu. Technický úspěch byl zaznamenán ve všech případech. Celkový pooperační průběh byl komplikován u dvou pacientů, u jednoho došlo jen k prodloužení času hospitalizace z důvodu duodenální sekrece z drénu, u druhého byla nutná intervence v celkové anestezii – evakuace subfasciálního abscesu s prodloužením času hospitalizace na 38 dnů.

Závěr. Radiofrekvenční ablace lokálně pokročilých, inoperabilních tumorů pankreatu v našem souboru se ukázala jako relativně bezpečná paliativní léčebná modalita.

Klíčová slova: tumor pankreatu, radiofrekvenční ablace, paliace.

SUMMARY

Andrašina T, Hlavsa J, Válek V, Kala Z, Neubauer J. Possibilities of radiofrequency ablation of the pancreatic tumors – first experiences

Aim. Despite advances in surgical and pharmaceutical oncologic treatment, pancreatic carcinoma is in principle incurable disease. Role of radiology lies in precise diagnosis of tumor process and in treating of cancer disease complications. In preoperative phase it means mostly localization of pancreatic lesion, staging and determining local resectability. The method of radiofrequency ablation of the pancreas focuses on extension of survival of the patient with inoperable state of tumor.

Method. The alternative intervention is indicated to patients with inoperable pancreatic tumor without distant metastases. Since 2007 radiofrequency ablation was performed on six patients, five ductal adenocarcinoma of pancreatic head and one with malignant neuroendocrine tumor of body.

Results. Article presents first clinical experience with radiofrequency ablation in inoperable pancreatic tumors. The technical success was achieved in all cases. Postoperative phase was complicated in 2 patients. In the first case hospitalization time was prolonged due to duodenal secretion from drain. In the second case following intervention under general anaesthesia was necessary - evacuation of subfascial abscess with prolongation of hospitalization time to 38 days.

Conclusion. In our group of patients radiofrequency ablation of locally advanced inoperable pancreatic tumors proves to be relatively save palliative procedure.

Key words: palliative care, pancreatic cancer, radiofrequency ablation.

ÚVOD

Tumory pankreatu postihují populaci v České republice, s přihlédnutím na její stárnutí, ve stabilní míře (1). Taktéž stabilní ukazatel poměru incidence a mortality však vypovídá o zatím neúspěšném pokusu o zvrácení špatné prognózy onemocnění moderními diagnostickými a terapeutickými postupy. Zcela zásadní roli z exo- a endokrinních tumorů má právě adenokarcinom pankreatu, který kombinací většinou minimální symptomatologie, agresivního růstu a neefektivní terapie, je nejmaligntějším solidním tumorem u lidí vůbec.

Celkově v Evropě je pětileté přežití pacientů s adenokarcinomem pankreatu do 5 %, dle některých studií je i tak nízké číslo nadhodnoceno (2). Resekovatelná je jen jedna desetina tumorů, přičemž i po „kurativní“ resekci se většina pacientů nedožívá 18 měsíců (3).

Při provedení stagingového CT vyšetření z pohledu prognózy a další terapie je důležité rozlišení tří stadií onemocnění. Stadium operabilní, lokálně pokročilé onemocnění a metastatické stadium. Při metastázách do vzdálených orgánů (nejčastěji játra) dosahujeme při využití CT vysokou senzitivitu a specifitu, hodnocení postižení lymfatických uzlin při CT vyšetření je však problematické. Problémem je větší velikostní variabilita uzlin v hepatoduodenálním ligamentu, benigní hypertrofie uzlin, u nezvětšených lymfatických uzlin nelze detekovat mikrometastázy (4, 5).

Zásadní je proto rozlišení tumoru operabilního a lokálně pokročilého. V minulosti byla jedinou cestou operační revize, v současnosti je standardem již předoperační zhodnocení resekability (CT, endosonografie), kde hodnotíme rozsah tumorózní infiltrace, vztah tumoru a peripankreatických cév či jeho vztah k okolním orgánům. Infiltrace arterií celiackého trunku či a. mesenterica superior je kontraindikací radikálního výkonu. Na CT je patrné vymizení tukového proužku mezi tumorem a cévou. Za hraničně resekalibilní považujeme stav, kdy tumor obkružuje cévu z poloviny jejího obvodu nebo méně, při vztahu tumoru k více než polovině obvodu cévy je infiltrace téměř jistá (5, 6).

Postižení venózních struktur je relativní kontraindikací operace. Eventuální riziko infiltrace je důležité stanovit pro plánování resekci s rekonstrukcí žilního řečiště (venózním štěpem či syntetickou protézou). Indikace k provedení žilních rekonstrukcí jsou silně závislé od zkušeností každého pracoviště, v naší nemocnici se osvědčili v případech dobré biologické povahy tumoru a u mladších pacientů (do 55 let).

Po zhodnocení obrazové dokumentace radiologem a chirurgem zůstává stále skupina pacientů hraničně operabilních, u kterých až operační revize rozhodne o možnosti provedení radikálního výkonu. Na tuto skupinu pacientů je cílena recentní metoda radiofrekvenční ablace pankreatu (RFA pankreatu). Principem je ošetření lokálně inoperabilního tumoru radiofrekvenční energií.

Radiofrekvenční ablace cestou perkutánní či peroperační se v onkologických indikacích využívá již od 90. let minulého století. K aplikacím u primárních a sekundárních tumorů jater byla později tato metoda rozšířena i na ostatní orgány – ledviny, plíce, kosti, nadledviny či měkké tkáně. Postup radiofrekvenční ablace u paliativního ošetření tumorů pankreatu není v současné době standardizován.

MATERIÁL A METODA

Lokální etická komise schválila alternativní přístup u pacientů s tumorem pankreatu podstupujících laparotomii, u kterých radikální resekční výkon není možný. Operace je zahájena příčnou laparotomií. Při nálezů vzdálených metastáz nediagnostikovatelných zobrazovacími metodami, vzhledem k předpokládané nižší době přežití, je od ošetření primárního tumoru upuštěno. Standardem je proto využití peroperačního ultrazvuku (nutná asistence radiologa) při revizi jater. Na druhé straně je u nálezů lokálně operabilního onemocnění proveden radikální resekční výkon (nejčastěji hemipankreatoduodenektomie).

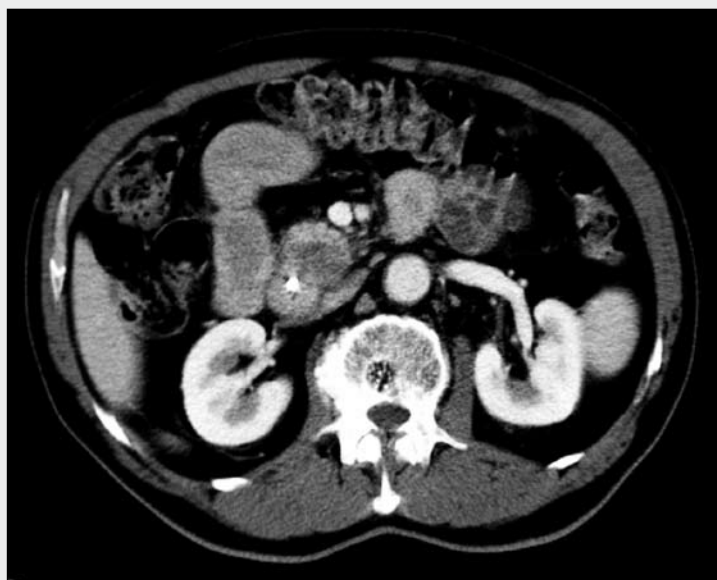
Při lokálně pokročilém nálezů tumoru, u kterého nejsou zjištěny vzdálené metastázy a je vyloučena resekalibilita (zejména z důvodu infiltrace cévních struktur), je přistoupeno k samotné radiofrekvenční ablaci.

Dle předoperačního CT pankreatu je zvolena ablační jehla (nejčastěji vnitřně chlazená jehla CoolTip RF, Valleylab, Tyco Healthcare Group, USA), která je pod kontrolou sonografie zavedena do ložiska tumoru. Ablace je prováděna za ochrany dolní duté žíly rukou operátora vloženou dorzálně za hlavu slinivky, což umožní Kocherův manévř – mobilizace duodena. Samotná radiofrekvenční ablace je řízená dle použitého přístroje – impedancí (CoolTip) nebo teplotou (u použití jehly RITA, AngioDynamics, USA), makroskopická kontrola ablace aplikujícím chirurgem je vzhledem k rizikům však nadřazená, délka ablace nepřekračuje 5 minut na jednu inserci elektrody. Makroskopicky patrná koagulační nekroza tumoru není nutná, již zahřátí tkáně na teploty vyšší než 60° stačí k ireverzibilním změnám v proteosyntetických aparátech nádorových buněk (7, 8). Po ukončení ablace je defekt v kapsle přešit monofilním nevstřebatelným vláknem, k oblasti ablované tkáně jsou na konci operace vloženy dva silikonové břišní drény. Dle lokalizace tumoru (hlava pankreatu) je eventuálně provedena zadní retrokolická gastro-entero anastomóza k prevenci střevní obstrukce při progresi tumoru a hepato-jejuno anastomóza na Y Roux kličku jejunu k prevenci obstrukce žlučových cest.

Od roku 2007 bylo multidisciplinární komisí vybráno 12 potenciálních kandidátů RFA pankreatu, kteří s alternativním postupem souhlasili. U šest pacientů byly při laparotomii objeveny implantační nebo jaterní metastázy. U 6 zbylých pacientů (5× adenokarcinom hlavy pankreatu, 1× neuroendokrinní tumor těla) byla provedena ablace. Před vlastní aplikací jehly byla v místě předpokládaného vpichu provedena Tru-cut biopsie (pokud nebyla provedena předoperačně).

VÝSLEDKY

Technický úspěch jsme zaznamenali u všech pacientů. Peroperační mortalita byla nulová. U čtyř pacientů byl peri- i pooperační průběh zcela bez komplikací. V jednom případě se vyskytla duodenální sekrece z břišního drénu, stav byl zvládnut konzervativně, dimise pacienta byla prodloužena na 20 dnů (průměr délky hospitalizace u pacientů bez komplikací byl 12 dnů). U jednoho pacienta bylo nutné 14. pooperační den evakuovat subfasciální absces v celkové anestezii. Dimise v tomto případě byla 38. den od operace. U žádného pacienta jsme nezaznamenali krvácení ani pankreatickou píštěl. V dal-



▲ Obr. 1

Obr. 1. Lokálně pokročilý adenokarcinom hlavy pankreatu, předoperační CT vyšetření

Fig. 1. Locally advanced adenocarcinoma of the head of the pancreas, preoperative CT scan

Obr. 2. Peroperační radiofrekvenční ablace tumoru

Fig. 2. Peroperative radiofrequency ablation of the tumor



▲ Obr. 2

ším sledování pacientů dva pacienti přežili 6 a 9 měsíců (což je odpovídající mediánu přežití pacientů u inoperabilního adenokarcinomu pankreatu) a tři pacienti s adenokarcinomem přežívají déle než 12 měsíců, což možno interpretovat jako benefit intervence.

DISKUSE

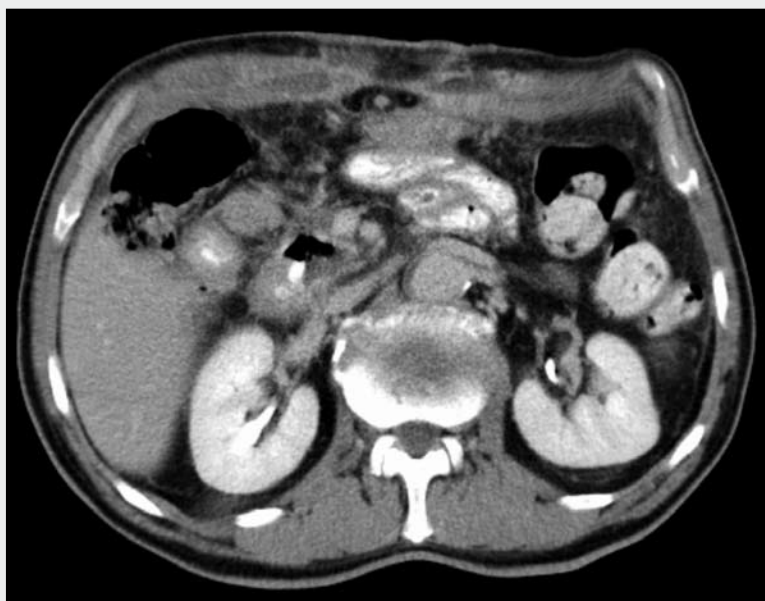
Biologie tumorů pankreatu a jejich anatomická lokalizace je důvodem, proč u většiny pacientů (až 90 %) je onemocnění zachyceno ve stadiu, kdy radikální resekce není možná. Výsledky radikálních resekcí pak přispívají k prodloužení přežívání pacientů, nicméně kurativní efekt je dosažen jen v 10–20 % případů (4). Metodou RFA ablace pankreatu je možné pak ošetřit dalších 10–15 % pacientů s radikálně inoperabilním procesem.

Riziko výkonu při zavádění jehly spočívá v přímé punkci peripankreatických cév (vena portae, vena et arteria mesenterica superior, vena cava inferior, arteria hepatica communis, arteria gastroduodenalis) a je minimalizováno přehledným operačním polem a sonografickou kontrolou zavádění jehly. Termické poškození samotných velkých cév je vzhledem k ochlazujícím tokům v lumen málo pravděpodobné. Rizikové struktury jsou ale retropankreatická část choledochu či duodenum, kde heat sink effect (ochlazování tokem kapaliny) chybí. Jejich poraněním může vzniknout duodenální respektive žlučová píštěl, kterou lze ve většině případů vyřešit konzervativně drenáží (8). Kromě předpokládané obstrukce choledochu při progresi tumoru je právě i pro riziko vzniku žlučové píštěle operační výkon doplňován o choledocho-jeju-

no anastomózu na exkludovanou kličku jejunu. Další možnou komplikací je vznik pankreatické píštěle vznikající na podkladě fokální nekrózy pankreatu v místě ablace s leakem pankreatické šťávy do dutiny břišní. Tuto komplikaci lze také ve většině případů vyřešit konzervativně – drenáží (8). Vzhledem k větším lokálním rizikům samotného výkonu je proto cílem ablace zasažení co nejmenšího objemu zdravé tkáně s pokusem dosáhnout letální teploty v samotném tumoru.

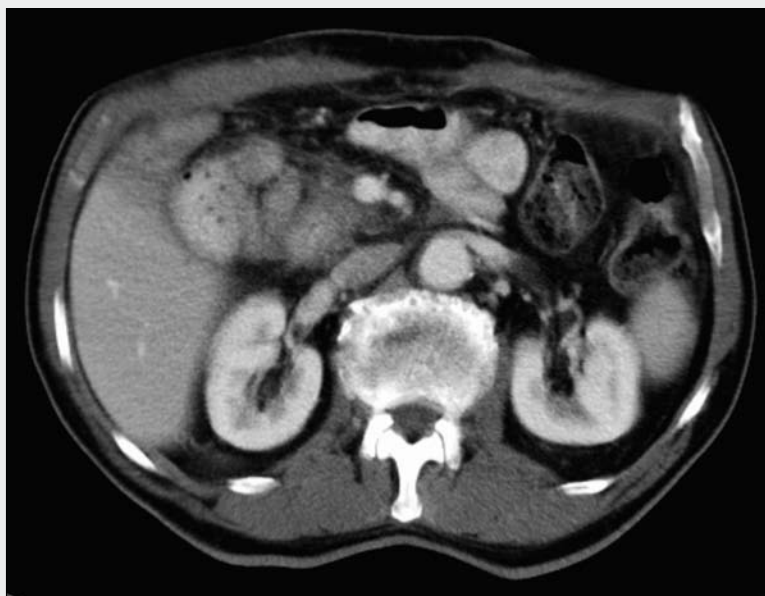
Radiofrekvenční ablaci nelze srovnávat s chirurgickou R0 resekci (resekční linie bez histologického průkazu tumoru), která může být potenciálně kurativní. Nicméně cytoredukce může zpomalit lokální růst nádoru, a tím zvýšit celkové přežívání pacientu s rizikem menším než u velkých resekčních výkonů. Při sledování velkých souborů pacientů je přežívání po chirurgické resekcii lokalizovaného adenokarcinomu pak jen 18 měsíců ve srovnání s pacienty bez resekce, kteří přežívají v průměru 8 měsíců (9). Ve vybraných případech, kdy rozsáhlý resekční výkon na pankreatu i u menší nádorové infiltrace by byl kvůli komorbiditě pacienta významně rizikový, radiofrekvenční ablace může být i metodou kurativní.

Dalším nepříznivým faktorem u progredujícího tumoru pankreatu je bolest způsobená infiltrací a tlakem expandujícího tumoru na senzitivní zakončení ve viscerálních orgánech a působením tumoru přímo na celiacká ganglia. Předpokládá se, že nástup bolesti při progresi tumoru může radiofrekvenčně provedená cytoredukce oddálit, analgeticky působí i samotná termická destrukce vlastních retropankreatických nervových plexů či perivaskulárních nervových pletení (8, 11, 12). V našem omezeném souboru pacientů samotný analgetický efekt metody nebyl dostatečný, i proto u těchto nemoc-



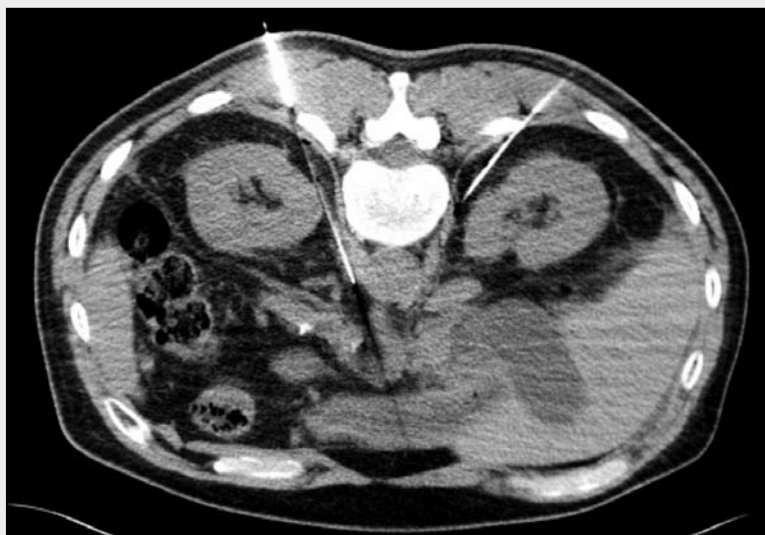
Obr. 3. Kontrolní CT vyšetření 2 měsíce po výkonu, nekrotická tkáň po RFA

Fig. 3. CT scan – 2 months follow up after ablation, necrotic tissue in site of ablation



Obr. 4. Kontrolní CT vyšetření 4 měsíce po výkonu, bez progresu v oblasti tumoru

Fig. 4. CT scan – 4 months follow up after ablation, without progression in site of tumor



Obr. 5. CT řízená alkoholizace celiackých ganglií; jehly míří retro a antekrurálně

Fig. 5. CT guided celiac ganlion block with alcohol; needles inserted into antecrural and retrocrural space

ných v některých případech doplňujeme jako metodu tlumení bolesti perkutánní blokádou plexus coeliacus a splanchnických nervů. Na naší klinice využíváme pak nejčastěji dorzální přístup, kde 22G jehly zavádíme pomocí krátkého koaxiálního setu (7 cm) oboustranně paravertebrálním prostorem jednak antekurálně – k neurolyze celiackých ganglií a jednak retrokrurálně k blokádě splanchnických nervů. Diskomfort pacienta při pronační poloze je vyvážen jistější kontrolou zaváděné jehly radiologem v oblasti nezátžené dechovými exkurzemi. Interpozici kaudálněji uložené bránice a plicní tkáně s cílovou oblastí při intervenci řešíme sklonem jehly (spolu se sklonem gantry CT přístroje) nebo podložením břicha pacienta. Standardem při dodatečném tlumení bolesti je pak využívání moderních analgetických medikamentů (transkutánní opioidy k dlouhodobému tlumení bolesti v kombinaci s rychle účinkujícími perorálními syntetickými opioidy).

Z našich zkušeností vyplývá, že při precizní předoperační přípravě a protektivním přístupu peroperačně je metoda radio-

frekvenční ablace bezpečná, na zhodnocení dlouhodobého přínosu metody ve vztahu k prodloužení přežívání a paliace nádorové bolesti je nutné zhodnocení větších skupin pacientů ve více terapeutických centrech. Při získání zkušeností při peroperačním přístupu není vyloučena i perkutánní ablace u jednoznačně neresekabilních tumorů pankreatu. Limitující při využití miniinvazivního přístupu je u tumorů v lokalizaci hlavy nutnost navazujících spojkových operací střev k zamezení obstrukce při progresy či nemožnost protekce tepelného poškození struktur.

ZÁVĚR

RFA pankreatu je cytoredukční metodou, která bude v budoucnu dále zkoumána, při větších klinických souborech nutno ověřit její eventuální přínos k delšímu přežití pacientů či analgetickému efektu.

LITERATURA

1. Novotvary 2005 ČR, Praha, ÚZIS ČR, NOR ČR 2008. 62–79.
2. Carpelan-Holmstrom M, Nordling S, Pukkala E, et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. Gut 2005; 54: 385.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43.
4. Vincent DeVita, et al. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition. Lippincott: Williams & Wilkins 2008; 1090–1095.
5. Darren DD, Brennan, Giulia A, Zamboni, Vassilios D, Raptopoulos, Jonathan B, Kruskal. Comprehensive Preoperative Assessment of Pancreatic Adenocarcinoma with 64-Section Volumetric CT, RadioGraphics 2007; 27: 1653–1666.
6. Martin E, O'Malley, Giles W. L. Boland, Bradford J. Wood, et al. Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas: Determination of Surgical Unresectability with Thin-Section Pancreatic-Phase Helical CT, AJR 1999; 173: 1513–1518.
7. Date RS, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of the pancreas. II: Intraoperative ablation of non-resectable pancreatic cancer. A description of technique and initial outcome, JOP 2005; 6(6): 588–592.
8. Wu Y, Tang Z, Fang H, et al. High operative risk of cool-tip radiofrequency ablation for unresectable pancreatic head cancer, J Surg Oncol 2006; 94(5): 392–395.
9. Comment in: J Surg Oncol 2007; 96(1): 89–90.
10. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program public use data (1973–1998), National Cancer Institute DCCPS CSRP, Cancer Statistics Branch, Washington, DC, Cancer Surveillance Research Program. Washington, DC: Cancer Statistics Branch 2001.
11. Varshney S, Sewkani A, Sharma S, et al. Radiofrequency ablation of unresectable pancreatic carcinoma: feasibility, efficacy and safety. JOP 2006; 7(1): 74–78.
12. Spiliotis JD, Datsis AC, Michalopoulos NV, et al. Radiofrequency ablation combined with palliative surgery may prolong survival of patients with advanced cancer of the pancreas. Arch Surg 2007; 392(1): 55–60.

Bernd Hamm, Patrick Asbach, Dirk Beyersdorff, Patrick hein, Uta Lemke

DIRECT DIAGNOSIS IN RADIOLOGY: UROGENITAL IMAGING/ Přímá k radiologické diagnóze: zobrazení urogenitálního systému

Stuttgart: Thieme 2008; 252 s. ISBN 978-3-13-145151-4.

Mezi kapesními Thiemeho průvodci jde o knihu jednu z nejútlejších. Jak je již zvykem v této tematické řadě, jde však o knihu, která systematicky probírá všechny důležité aspekty diagnostiky. Samotného mě zajímaly nejvíce podkapitoly věnované nádorům ledvin. Musím konstatovat, že jde o kapitulu poněkud neutříděnou. Také problematika transplantované ledviny je

poněkud méně podrobná, než by zasluhovala. Nutné je konstatovat, že ostatní kapitoly se mi zdají mnohem kompaktnější, zejména zobrazení ženského genitálu. Poněvadž zobrazování mužského genitálu je pro mne poněkud odtážitou problematikou, jsem rád, že budu mít k dispozici rukověť pro začínajícího badatele v ultrazvukové diagnostice šourku a okolí.

doc. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.