

*G Chir Vol. 27 - n. 11/12 - pp. 401-404
Novembre-Dicembre 2006*

editoriale

Chirurgia oncologica del pancreas e delle vie biliari: prospettive terapeutiche attuali

A. SILVESTRI*, N. PEPARINI

Nel trattamento delle neoplasie maligne del pancreas e delle vie biliari il chirurgo si trova a dover affrontare i numerosi problemi correlati non solo alla corretta definizione delle indicazioni o controindicazioni alla chirurgia ed alla scelta di strategie e tecniche chirurgiche più vantaggiose a breve e a lungo termine ma anche alla difficoltà diagnostica ed allo staging preoperatorio oltreché alla necessità di individuare multimodalità terapeutiche più efficaci nei tumori avanzati e modalità terapeutiche di maggior beneficio alternative alla chirurgia nei tumori non più resecabili al momento della diagnosi.

Nell'inquadramento istopatologico dei carcinomi delle vie biliari secondo il TNM spicca la difficoltà di differenziare tra pT1 (tumore limitato alla parete del dotto biliare) e pT2 (tumore esteso oltre la parete del dotto biliare) in quanto non esiste un evidente e consistente strato fibromuscolare che caratterizzi anatomicamente la parete del dotto biliare e che possa permettere una chiara differenziazione tra infiltrazione neoplastica parietale ed extraparietale del dotto stesso, né durante la stadiazione ultrasonografica preoperatoria né all'esame anatomopatologico definitivo (1, 2). Similmente una chiara distinzione tra invasione oltre la parete del dotto biliare (T2) ed invasione del pancreas per i carcinomi del terzo inferiore, o del fegato e della colecisti per i carcinomi del terzo superiore e medio della via biliare (T3) è spesso impossibile: la prognosi di tumori T2 del terzo medio si dimostra infatti non dissimile da quella dei T3 del terzo inferiore ad indicare che per una migliore determinazione prognostica sarebbe necessario misurare la profondità d'invasione neoplastica oltre la parete della via biliare, specialmente nei tumori del terzo medio e superiore in cui, essendo la parete del dotto biliare circondata da tessuto adiposo e connettivo lasso e, per il terzo superiore più perifericamente, dal fegato, una invasione oltre la parete della via biliare viene classificata di regola come pT2 diversamente dai tumori del terzo inferiore in cui, essendo la parete del dotto biliare in diretto rapporto di contiguità con il pancreas, una analoga profondità di invasione oltre la parete duttale viene inevitabilmente classificata come pT3 in ragione del coinvolgimento del pancreas contiguo.

Relativamente al coinvolgimento linfonodale nel carcinoma della via biliare principale Hong e coll. sottolineano l'importanza prognostica del numero di linfonodi metastatici e propongono di differenziare il parametro N1, con cui nella attuale classificazione TNM si indica la presenza di metastasi linfonodali regionali, in N1, in caso di metastasi in 1-4 linfonodi regionali, ed N2, in caso di metastasi in 5 o più linfonodi regionali (3).

L'importanza di ottenere margini di sezione negativi nella chirurgia del pancreas e delle vie biliari risulta evidente qualora si consideri che la possibilità di sopravvivenza a lungo termine, sebbene esigua, è comunque imprescindibile dalla realizzazione di interventi curativi (R0). Nagakawa e coll. indicano che nel carcinoma pancreatico un diametro inferiore o uguale a 3 cm, l'assenza di metastasi linfonodali o la presenza di metastasi confinate ai linfonodi N1, l'assenza di infiltrazione della capsula pancreatica e l'assenza di invasione retropancreatica o l'evidenza di invasione retropancreatica in assenza di residui neoplastici sulla superficie di dissezione peripancreatica costituiscono le condizioni associate alla sopravvivenza a lungo termine. Nel carcinoma del pancreas,

*Direttore di Struttura Complessa Chirurgia Generale II
Ospedale Generale Provinciale "S. Camillo De Lellis", Rieti

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

dato che l'evidenza di invasione neoplastica retropancreatica è presente in più del 70% dei casi, una resezione dell'organo che includa la vena mesenterica superiore e la fascia retropancreatica è essenziale perché sia curativa dato che il tessuto compreso tra la superficie posteriore del pancreas e la fascia retropancreatica è da considerarsi per situazione anatomica come il tessuto sottosterico della colecisti e dello stomaco (4). Del resto anche la resezione di necessità, cioè per evidente coinvolgimento neoplastico, dell'asse venoso mesenterico-portale non rappresenta un fattore prognostico sfavorevole sulla sopravvivenza a distanza nel carcinoma cefalopancreatico. Il coinvolgimento neoplastico venoso, infatti, è ormai considerato una conseguenza della localizzazione neoplastica, trattabile dunque con demolizioni regionalmente estese, piuttosto che un segno di aggressività del tumore e dunque non è pregiudizievole dei risultati a lungo termine in caso di exeresi curativa (R0); anche la più frequente microscopica positività del margine di sezione retroperitoneale (R1), dopo exeresi realizzate ad intento curativo in cui si renda necessaria la resezione dell'asse venoso mesenterico, è in relazione alle dimensioni neoplastiche (5, 6). In corso di duodenocefalopancreatemia la resezione e ricostruzione dell'arteria epatica sono indicate in caso di limitato coinvolgimento neoplastico all'origine dell'arteria gastroduodenale che richieda l'exeresi di un breve segmento delle arterie epatiche comune e/o propria. Nei carcinomi delle vie biliari la resezione con ricostruzione dell'arteria epatica destra può essere indicata qualora il coinvolgimento neoplastico arterioso rappresenti il solo fattore compromettente la curabilità in caso che non venga incluso nell'exeresi (7).

Nel colangiocarcinoma extraepatico Wakai e coll. rilevano come dopo resezione chirurgica solo la presenza di carcinoma invasivo residuo sul margine di resezione duotale dimostra di avere un effetto prognostico negativo sulla sopravvivenza a distanza a differenza dei casi con carcinoma in situ residuo sul margine di sezione che dimostrano una prognosi simile a quella dei casi con negatività dei margini duttali (8).

In caso di carcinoma dell'ilo epatico le resezioni epatiche allargate sono le uniche che permettendo resezioni R0, possano offrire, in caso di tumori avanzati, possibilità di sopravvivenza a lungo termine. In quest'ottica Autori giapponesi hanno proposto una resezione epatica destra allargata "anatomica" con sezione dei dotti del settore epatico laterale sinistro a sinistra della scissura ombelicale (9).

Nella chirurgia del carcinoma della colecisti la duodenocefalopancreatemia associata all'exeresi segmentaria epatica S4-S5 e alla linfadenectomia estesa migliora la prognosi del carcinoma della colecisti avanzato (T2-T3) con metastasi linfonodali regionali estese oltre il legamento epato-duodenale (10).

La linfadenectomia paraaortica risulta indicata nel colangiocarcinoma ilare mentre non si dimostra vantaggiosa nel carcinoma della colecisti (11); in quest'ottica la biopsia dei linfonodi paraaortici è indicata prima di procedere ad exeresi linfonodali estese in quanto la loro positività compromette comunque la prognosi a lungo termine (12). Farnell e coll. nel quarto studio prospettico randomizzato sulla duodenocefalopancreatemia standard versus duodenocefalopancreatemia con estesa linfadenectomia nel carcinoma cefalopancreatico, similmente agli altri 3 precedenti studi prospettici randomizzati (13-15), non dimostrano miglioramenti della sopravvivenza nel gruppo trattato con linfadenectomie estese (16). Inoltre, l'incidenza di metastasi linfonodali paraaortiche nel carcinoma del pancreas è risultata sovrapponibile all'incidenza di metastasi nel legamento epatoduodenale e correlata significativamente alla presenza di metastasi ai linfonodi cefalopancreatici, posteriori ed anteriori ed ai linfonodi dell'arteria mesenterica superiore (stazioni 13, 14 e 17), tanto da poter ritenere questi linfonodi come "giunzionali" verso i linfonodi paraaortici, cioè predittivi del coinvolgimento neoplastico paraaortico (17). Sulla base dell'infesta prognosi a distanza del carcinoma pancreatico con coinvolgimento nodale paraaortico anche quando trattato con exeresi linfonodale estesa, Shimada e coll. raccomandano l'adozione routinaria della *sampling* paraaortico all'inizio dell'intervento (18).

La IORT (intraoperative radiation therapy) è ben tollerata e non incrementa mortalità e morbidità delle resezioni chirurgiche potenzialmente curative nel carcinoma pancreatico e in quello periampolare sebbene in pazienti con adenocarcinoma ampollare la prognosi risulti migliore rispetto a quella dei pazienti con carcinoma del pancreas; la IORT non risulterebbe invece efficace per i carcinomi pancreatici non resecabili (19). Per questi ultimi Sa Cunha e coll. hanno dimostrato la possibilità di resecabilità dopo retrostadiatione con radiochemioterapia neoadiuvante, riportando mediane di sopravvivenza paragonabili a quelle di tumori resecabili fin dall'inizio (20). Relati-

vamente al carcinoma del pancreas, gli studi dell'EORTC (21) e dell'ESPAC-1 (22) non hanno dimostrato alcun vantaggio con il trattamento radiochemioterapico adiuvante contrariamente a quanto dimostrato dal precedente studio GITSG (23). Abrams fa notare come verosimilmente la terapia adiuvante ottimale per il carcinoma del pancreas richieda sia la radioterapia sia la chemioterapia (24).

In un recente studio la combinazione di radioterapia esterna e resezione radicale è risultata vantaggiosa nel controllo loco-regionale del carcinoma del dotto biliare trattato con interventi non curativi (R1) mentre nei pazienti con carcinoma della colecisti, trattati con interventi curativi o non curativi, la combinazione terapeutica non offrirebbe alcun vantaggio. Di fatto per questi carcinomi solamente la resezione curativa permette le migliori sopravvivenze (25).

Sebbene il trapianto epatico non sia indicato in caso di carcinoma della colecisti, alcuni casi di colangiocarcinoma ilare localmente avanzato possono essere trattati con chemioterapia neoadiuvante e trapianto epatico (25-27).

Relativamente alle resezioni microscopicamente non curative (R1), facciamo notare come queste nel carcinoma del pancreas possano essere giustificate qualora siano il risultato di una chirurgia aggressiva in pazienti con dubbia reseccabilità alla laparotomia in quanto, pur senza offrire vantaggi significativi sulla sopravvivenza, possono comunque offrire una palliazione valida quanto quella realizzabile con interventi derivativi (28). Nel colangiocarcinoma ilare, invece, anche resezioni epatiche *en bloc* con exeresi della via biliare extraepatica che risultino microscopicamente non curative (R1) dimostrerebbero vantaggi ai fini della sopravvivenza rispetto ai casi non resecati (29).

L'importanza dello staging laparoscopico nei carcinomi localmente avanzati del pancreas risulta evidente qualora si consideri che la metastatizzazione a distanza è presente nel 37% dei carcinomi non reseccabili candidati al trattamento radioterapico (30). In realtà la stadiazione laparoscopica permette di diagnosticare metastatizzazioni misconosciute agli esami preoperatori: l'importanza di tale rilievo ben si comprende qualora si consideri che, in linea generale, per i carcinomi pancreatici localmente avanzati il trattamento radioterapico nell'ottica di una conseguenda retrostadiazione è la terapia di scelta, mentre in caso di carcinoma pancreatico metastatizzato la chemioterapia è l'unico trattamento indicato (31).

Bibliografia

1. Domagk D, Diallo R, Menzel J, Schleicher C, Bankfalvi A, Gabbert HE. Endosonographic and histopathological staging of extrahepatic bile duct cancer: time to leave the present TNM-Classification? *Am J Gastroenterol* 2005;100:594-600.
2. Hong S-M, Kim M-J, Pi DY, Jo D, Cho HJ, Yu E. Analysis of extrahepatic bile duct carcinomas according to the new American Joint Committee on cancer staging system focused on tumor classification problems in 222 patients. *Cancer* 2005;104:802-810.
3. Hong S-M, Cho HJ, Lee O-J, Ro JY. The number of metastatic lymph nodes in extrahepatic bile duct carcinoma as a prognostic factor. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1177-1183.
4. Nagakawa T, Sanada H, Inagaki M, Sugauna J, Ueno K, Konishi I. Long-term survivors after resection of carcinoma of the head of the pancreas: significance of histologically curative resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:402-408.
5. Capussotti L, Massucco P, Riberò D, Viganò L, Muratore A, Malgareo M. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer. Outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 2003;138:1316-1322.
6. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PWT, Vauthey J-N, Abdalla EK. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004;8:935-950.
7. Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Kimata Y, Sakuraba M. Clinical significance of reconstruction of the right hepatic artery for biliary malignancy. *Langenbecks Arch Surg* 2006; in press.
8. Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2005;103:1210-1216.
9. Nagino M, Kamiya J, Aria T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg* 2006;243:28-32.
10. Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, Takeda Y, Hoshikawa K, Takahashi M, et al. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer-From the perspective of mode of lymph node involvement and surgical outcome. *World J Surg* 2006;30:36-42.
11. Nimura Y. Extended surgery in bilio-pancreatic cancer: the Japanese experience. *Semin Oncol* 2002; 29:17-22.
12. Sasaki R, Uesugi N, Itabashi H, Fujita T, Takeda Y, Hoshikawa K, et al. clinicopathological study of depth of subserosal invasion in patients with pT2 gallbladder carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;92:83-88.
13. Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the

- pancreas. *Ann Surg* 1998;236:355-368.
14. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe Kd, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK. Pancreatoduodenectomy 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;236:355-368.
 15. Nimura Y, Nagino M, Miyagawa S, Yamaguchi A, Kinoshita T. Regional versus extended lymph node dissection in radical pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. A multicenter randomized controlled trial. (abstract). *J Int HPBA* 2004;6(suppl. 1):2.
 16. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, Di Maggio EP, Burgart LJ, Tamela R. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head carcinoma. *Surgery* 2005;138:618-630.
 17. Sakai M, Nakao A, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Kodera Y. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery* 2005;137:606-611.
 18. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;203:345-352.
 19. O'Connor JK, Sause WT, Hazard LJ, Belnap LP, Noyes RD. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1060-1066.
 20. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Béllannée G, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg* 2005, 201:359-365.
 21. Klimkenbijn JH, Jeekel J, Sahmound T et al. Adjuvant radiotherapy and 5 fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Am Surg* 1999;230:776-782.
 22. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-1585.
 23. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection *Arch Surg* 1985;120:899-903.
 24. Abrams RA. Radiotherapy in the adjuvant management of pancreatic adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2005;32:S30-S32.
 25. Itoh H, Nishijima K, Kurosaka Y, Shigeru T, Kiriyama M, Dohba S, Kojima Y, Saitoh Y. Magnitude of combination therapy of radical resection and external beam radiotherapy for patients with carcinomas of the extrahepatic bile duct and gallbladder. *Dig Dis Sci* 2005;50:2231-2242.
 26. Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 2005;10:269-281.
 27. Khan SA, Thomas HC, Davidson Br, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314.
 28. Kuhlmann K, de Castro S, van Heek T, Busch O, van Gulik T, Obertop H, Gouma D. Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer. *Surgery* 2006;139:188-196.
 29. Servos EE, Pearson H, Durkin AJ, Thometz D, Rosemurgy P, Kelley S, Rosemurgy AS. In-contiguity hepatic resection for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2004;188:584-588.
 30. 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;8:1068-1071.
 31. Liu RC, Traverso LW. Laparoscopic staging should be used routinely for locally extensive cancer of the pancreatic head. *J Gastrointest Surg* 2004;8: 923-924.

Commento

Un aggiornamento editoriale descrittivo e critico, esaustivo ma allo stesso tempo sintetico sulla chirurgia oncologica del pancreas e delle vie biliari, ed anche sulle terapie non chirurgiche collegate, si preannuncia arduo per svariate ragioni. Perché le caratteristiche della letteratura sono non infrequentemente scarse o disomogenee, per lo più non abbastanza significative se considerate singolarmente perché si riferiscono a piccole serie di osservazioni e, comunque, non regolamentate su criteri di uniformità e di rigore scientifico, oppure riguardano regolarmente l'esperienza di gruppi e di centri a grosso volume casistico, vere e proprie realtà settoriali subspecialistiche, risultato di un'agglutinazione di interessi specifici sui problemi più gravi e coinvolgenti di queste patologie compresi nella più vasta cornice di grandi demolizioni parenchimali e infondati finanche ai trapianti d'organo. In questo ultimo caso il chirurgo di minore esperienza ha un certo ritengo ad adeguarsi anche in considerazione delle non sempre corrispondenti prestazioni funzionali della struttura in cui opera. Si aggiunga che spesso l'indicazione chirurgica interviene in fasi avanzate della malattia quando non solo l'operazione "radicale" è sovente irrealizzabile ma la stessa estensione neoplastica pone problemi di allargamento exeretic sui quali finora non si sono ottenuti criteri consensuali. Per tutte queste ragioni il chirurgo generale non ha molte occasioni, nel suo esercizio giornaliero, di cimentarsi con questa chirurgia ma, allo stesso tempo, sente il dovere ed anche la curiosità di essere aggiornato sui principi e sulle metodiche.

Per queste considerazioni e a tali scopi gli Autori elaborano l'editoriale che presentiamo fondato sulle informazioni più recenti, sulle risoluzioni che sembrano più accettabili e conseguenti e contribuiscono a perfezionare alcune nozioni nel perimetro delle attuali conoscenze, anche nel campo strettamente tecnico di questa chirurgia, in cui è presente ancora qualche diversità di realizzazione.

Gli Autori si muoiono non dalle verità intuite ma da quelle almeno apparentemente verificate, le ridefiniscono ordinatamente e le consegnano al lettore sotto forma di riflessioni conclusive, almeno per l'attuale, come derive pratiche delle basi scientifiche. È questo che noi abbiamo inteso al momento di commettere. Loro questo editoriale e constatiamo come lo abbiano opportunamente interpretato ed esposto.

Giorgio Di Matteo