

lek. Andrzej Krajewski

**„Ocena wyników rozpoznawania i leczenia
operacyjnego chorych z nowotworami torbielowatymi
trzustki”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maciej Słodkowski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Gustaw Lech

Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

1. STRESZCZENIE

Nowotwory torbielowate trzustki wskutek rozwoju i doskonalenia technik obrazowania, przede wszystkim tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (NMR) oraz endoskopowej ultrasonografii (EUS), są coraz częściej rozpoznawanymi zmianami ogniskowymi trzustki. Jest to grupa nowotworów cechująca się różnorodnym obrazem histopatologicznym, jak również rokowaniem. Pośród nich obserwuje się guzy o przebiegu łagodnym oraz złośliwym. Ich obecność jest zazwyczaj bezobjawowa a wykrywane są najczęściej przypadkowo podczas rutynowych badań kontrolnych lub diagnostyki wykonywanej z innego powodu. U części chorych mogą być przyczyną występowania objawów klinicznych. Mimo postępu, jaki się dokonał w ostatnich latach w poznaniu tej grupy zmian ogniskowych, nowotwory torbielowate trzustki wciąż stanowią trudny problem diagnostyczny, co niekiedy może prowadzić do opóźnienia w leczeniu lub wdrożenia nieodpowiedniej terapii. Niektóre z powyższych zmian należy bezwzględnie operować, podczas gdy inne mogą być poddane ścisłej obserwacji.

Najczęściej występujące nowotwory torbielowate trzustki to: surowicze nowotwory torbielowate (ang. *serous cystic neoplasm* - SCN), śluzowe nowotwory torbielowate (ang. *mucinous cystic neoplasm* - MCN), wewnątrzprzewodowe brodawkowate nowotwory śluzowe (ang. *intraductal papillary mucinous neoplasm* - IPMN) oraz rzekomobrodawkowato-lite nowotwory trzustki (ang. *solid pseudopapillary neoplasm* - SPN). Spośród wyżej wymienionych guzów rozpoznanie MCN, IPMN oraz SPN jest szczególnie istotne, nowotwory te mają bowiem potencjał transformacji złośliwej. Stąd też podstawowym zadaniem diagnostycznym jest prawidłowe zróżnicowanie typu nowotworu w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia. Wczesne wykrycie zmian, zanim nowotwór stanie się inwazyjny, w istotny sposób poprawia wyniki leczenia i zmniejsza śmiertelność w tej grupie chorych.

Kwalifikacja do leczenia zachowawczego lub operacyjnego ma w tej grupie chorych szczególne znaczenie, ponieważ resekcje trzustki pomimo olbrzymiego postępu chirurgii, są nadal obarczone wysoką, bo wynoszącą ok. 30-40% liczbą powikłań oraz 2-6,6% śmiertelnością, w zależności od doświadczenia ośrodka. Pomimo postępu w diagnostyce, nadal jednak u części chorych nie można z całą pewnością wyjaśnić charakteru nowotworu, stąd też wciąż istnieje potrzeba ustalenia czynników prognostycznych, które mogłyby pomóc w dokładniejszym określeniu ryzyka transformacji złośliwej guza oraz poprawić wyniki leczenia w tej grupie chorych.

Celem pracy była analiza wybranych parametrów klinicznych, obrazowych i patomorfologicznych u chorych z nowotworami torbielowatymi trzustki przed leczeniem operacyjnym, ocena wartości określonych czynników klinicznych i patologicznych w różnicowaniu inwazyjnego charakteru śluzowych nowotworów torbielowatych trzustki (MCN) i wewnątrzprzewodowych brodawkowatych nowotworów śluzowych (IPMN) przed leczeniem operacyjnym oraz analiza wyników leczenia chirurgicznego chorych z nowotworami torbielowatymi trzustki, jak również analiza występowania powikłań pooperacyjnych w zależności od rozpoznania wstępnego, rodzaju operacji i wyników badań histopatologicznych.

Porównując zależność między wielkością nowotworów torbielowatych trzustki a występowaniem cech naciekania, w badanej grupie chorych oceniano wielkość guzów nieinwazyjnych i inwazyjnych. Średnia wielkość nieinwazyjnego nowotworu torbielowatego wyniosła $45,1 \pm 24,52$ mm, natomiast nowotworu inwazyjnego $75,4 \pm 47,16$ mm. Obserwowana różnica była istotna statystycznie. Ponadto średnia wielkość nieinwazyjnego guza typu MCN wyniosła $45,08 \pm 37,50$ mm, podczas gdy MCN inwazyjnego $120,75 \pm 61,01$ mm. Tutaj również obserwowano istotność statystyczną między grupami. Nie obserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnią wielkością nieinwazyjnych i inwazyjnych guzów typu IPMN ($43,0 \pm 19,07$ vs $62,50 \pm 35,19$ mm). W celu oceny mocy parametru wielkości guza w różnicowaniu nieinwazyjnych i inwazyjnych nowotworów typu MCN i IPMN oraz poszukiwania optymalnego punktu odcięcia wyznaczono krzywe operacyjno-charakterystyczne (ang. *receiver operating characteristic, ROC*), a także obliczono pola powierzchni pod nimi (ang. *area under curve, AUC*). Analiza wykazała, że dla guzów typu MCN sugerowany punkt odcięcia według indeksu Youdena odpowiada wielkości guza równej 80 mm. Wyliczone pole powierzchni pod krzywą (*AUC*) wyniosło 0,76, zaś dokładność testu 0,88. Dla guzów typu IPMN sugerowany punkt odcięcia odpowiada wielkości guza równej 49 mm. Wyliczone pole powierzchni pod krzywą (*AUC*) wyniosło 0,66, zaś dokładność testu 0,68.

W większości opublikowanych prac oceniane są stężenia antygenów nowotworowych w płynie z nakłucia guza, co jest możliwe do wykonania tylko podczas zabiegów EUS lub ECPW. To ogranicza możliwości diagnostyki tego rodzaju u części chorych. W związku z tym stężenia antygenów nowotworowych zbadano w surowicy krwi i oceniono je pod kątem przydatności w przewidywaniu transformacji złośliwej w nowotworze torbielowatym trzustki. Retrospektywna analiza danych wykazała, że markerem ocenianym w surowicy krwi u większości chorych był antygen CA 19.9. Badania

wykazały, że średnia wartość przedoperacyjnego stężenia antygenu CA 19.9 w surowicy krwi chorych z nieinwazyjnymi nowotworami torbielowatymi mieściła się w zakresie prawidłowym i wyniosła $15,28 \pm 19,29$ U/ml, natomiast u chorych z nowotworami inwazyjnymi przekraczała wartości prawidłowe i wyniosła $463,79 \pm 1351$ U/ml. Obserwowana różnica była istotna statystycznie. Podobnie średnia wartość przedoperacyjnego stężenia antygenu CA 19.9 w surowicy krwi chorych z MCN inwazyjnymi była istotnie wyższa niż w grupie chorych z guzami nieinwazyjnymi ($179,65 \pm 230,95$ vs $10,78 \pm 10,77$ U/ml). Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w średniej wartości przedoperacyjnego stężenia antygenu CA 19.9 w surowicy krwi chorych z IPMN nieinwazyjnymi oraz inwazyjnymi.

W celu oceny mocy parametru przedoperacyjnego pomiaru stężenia antygenu CA 19.9 w surowicy w różnicowaniu guzów nieinwazyjnych i inwazyjnych oraz poszukiwania optymalnego punktu odcięcia wyznaczono krzywe *ROC* i obliczono *AUC*. Analiza wykazała, że dla guzów typu MCN sugerowany punkt odcięcia odpowiadał stężeniu antygenu CA 19.9 w surowicy równemu 197 UI/, *AUC* wyniosło 0,76, zaś dokładność 0,86. Dla guzów typu IPMN sugerowany punkt odcięcia to 52,1 U/ml, *AUC* wyniosło 0,66, zaś dokładność 0,68.

Oceniając przydatność oceny średniego wieku wystąpienia postaci inwazyjnych i nieinwazyjnych MCN oraz IPMN jako parametru prognostycznego, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w obu grupach. Średni wiek rozpoznania postaci łagodnej MCN wyniósł $49,33 \pm 15,75$ lat, natomiast postaci złośliwej $56,75 \pm 16,83$ lat. Podobnie nieistotna była różnica pomiędzy średnim wiekiem rozpoznania inwazyjnego i nieinwazyjnego IPMN (w grupie mężczyzn $72,0 \pm 8,86$ lata dla postaci nieinwazyjnej i $65,2 \pm 7,58$ lat dla inwazyjnej, natomiast w grupie kobiet $70,25 \pm 8,18$ lat dla postaci nieinwazyjnej i $67,0 \pm 9,42$ lat dla inwazyjnej).

Analizowano również występowanie objawów klinicznych w zależności od złośliwości nowotworu torbielowatego. Postacie inwazyjne i nieinwazyjne obserwowano w grupie chorych z IPMN oraz MCN. Wśród chorych z IPMN, u których występowały objawy kliniczne w postaci żółtaczki, bólów brzucha lub utraty masy ciała, postać inwazyjną rozpoznano w 71,4%, natomiast nieinwazyjną w 28,6% przypadków. Ponadto u chorych z IPMN, u których występowała żółtaczka, w 83,3% jej przyczyną był guz inwazyjny a tylko w 16,7% nieinwazyjny. W przeciwieństwie do tego, wśród objawowych chorych z MCN postać inwazyjną rozpoznano w 22,2%, natomiast nieinwazyjną w 77,8% przypadków.

Analizując częstość powikłań po resekcji trzustki w powodu nowotworów torbielowatych wykazano, że najczęściej występującym powikłaniem pooperacyjnym,

charakterystycznym dla chirurgii trzustki, była przetoka trzustkowa. W badanym materiale wśród 84 chorych przetoka w stopniu A-C wystąpiła w 20 przypadkach z częstością 23,8%. Operacją obarczoną największym, bo 50% ryzykiem powstania przetoki trzustkowej, okazało się miejscowe wycięcie guza. Badanie nie wykazało wpływu inwazyjności guza na częstość powstania przetoki trzustkowej, bowiem u 85% przypadków przyczyną resekcji trzustki powikłanej przetoką trzustkową była zmiana nieinwazyjna, natomiast tylko w 15% nowotwór inwazyjny. Badanie wykazało ponadto istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnim stężeniem amylazy w płynie z drenu w 3 dobie pooperacyjnej u chorych z pooperacyjną przetoką trzustkową typu A oraz u chorych z przetoką trzustkową typu B i C ($5812,79 \pm 6294,82$ vs $26676,67 \pm 34340,63$ U/l).

Na podstawie przeprowadzonej analizy można sformułować następujące wnioski. Przedoperacyjna ocena wielkości guza typu MCN jest istotnym parametrem ułatwiających identyfikację chorych obciążonych istotnie większym ryzykiem przemiany złośliwej guza. Ryzyko to wzrasta znamienne dla guzów powyżej 80 mm.

Ocena przedoperacyjnego stężenia antygenu CA 19.9 w surowicy krwi chorych z MCN pomaga różnicować postaci inwazyjne od postaci łagodnych. Ryzyko to jest istotnie większe dla stężenia CA 19.9 w surowicy powyżej 197 U/ml. Słuszne wydaje się zatem wykorzystanie przedoperacyjnej oceny wielkości nowotworu MCN na podstawie badań TK/NMR oraz oceny stężenia antygenu CA 19.9 w surowicy do poprawy różnicowania chorych z wysokim ryzykiem transformacji złośliwej.

Wiek chorego nie jest czynnikiem prognostycznym wystąpienia inwazyjnych postaci IPMN i MCN. Występowanie objawów klinicznych w postaci bólów brzucha, utraty masy ciała a zwłaszcza żółtaczki u chorego z podejrzeniem guza typu IPMN jest czynnikiem ryzyka występowania postaci inwazyjnej. Częstość występowania pooperacyjnej przetoki trzustkowej nie zależy od typu histologicznego nowotworu torbielowatego ani od jego złośliwości, zależy natomiast od rodzaju resekcji trzustki i jest największa po miejscowym wycięciu nowotworu trzustki. Stężenie amylazy płynie z drenu w 3 dobie po operacji koreluje z ciężkością przebiegu u chorych z pooperacyjną przetoką trzustkową.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono możliwość poprawy przedoperacyjnej oceny nowotworów torbielowatych trzustki pod kątem ryzyka inwazyjności, jak również poprawy wczesnej oceny ciężkości pooperacyjnych przetok trzustkowych. Cenne wydaje się zatem wykorzystanie wyników powyższego badania do poprawy wyników rozpoznawania i leczenia chorych z nowotworami torbielowatymi trzustki.