

Gyomorcarcinoma sebészi kezelése: új lehetőségek és régi gondok

Márton János, Simonka Zsolt, Lénárt Zsuzsanna,¹ Petri András, Balogh Ádám

Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, I. sz. Belgyógyászati Klinika,¹ Szeged

A gyomorrák gyakorisága világszerte csökken, és ez a tendencia Magyarországon is érvényesül. A műtéti halálozás mérséklődése mellett a kiterjesztett lymphadenectomiáknak köszönhetően a várható túlélés lényegesen javul. Az idevágó közlemények elemzése alapján megállapítható, hogy a túlélés növekedése elsősorban az I-II. stádiumba tartozó betegeknél érhető el. A sebészi indikáció és a technika finomítása mellett a korai diagnózis a kulcskérdés. Anyag és módszer: Klinikánkon 1996 és 2001 között 183 beteget kezeltünk gyomorrák miatt. Elemeztük a betegek kor és nem szerinti megoszlását, a szövettani valamint a TNM beosztás és különböző műtéti megoldások eredményeit. Eredmények: Tapasztalataink elemzése alapján megállapítható, hogy a vizsgált időszakban lényeges változás nem következett be, így az R0 reszekción átesett betegek aránya sem javult számottevően (50,8%). Következtetés: További előrelépés csak az alapellátás, a gasztroenterológusok és a sebészek további együttműködésétől és a veszélyeztetett betegcsoportok célzott szűrővizsgálatának kiterjesztésétől várható. *Magyar Onkológia* 47:367–371, 2003

The incidence of gastric carcinoma has been declining and the same tendency is observed in Hungary. The five-year survival rate has been improved due to the fewer postoperative deaths and the more radical operations (e.g. extended lymphadenectomies). Methods: The authors analyzed the clinical data of 183 patients with gastric carcinoma. Age, sex, histology reports, TNM staging and the surgical interventions are presented. Results: Potentially curative resection could be performed in about half of the patients (92/182). A large proportion of the patients belonged to the locally advanced cancer group (112/182). The ratio of the different TNM stages remained the same year by year in the investigated period despite the improving endoscopic facilities. Conclusion: Early diagnosis of gastric cancer is crucial and continuous effort should be made by the surgeons, the gastroenterologist and the general practitioners to identify high risk patients with the use of new, sensitive screening methods. *Márton J, Simonka Zs, Lénárt Zs, Petri A, Balogh Á. Surgical treatment of gastric cancer: new methods and long-standing difficulties. Hungarian Oncology* 47:367–371, 2003



Bevezetés

A gyomorrák előfordulása az elmúlt évtizedekben a nemzetközi tendenciának megfelelően hazánkban is jelentős csökkenést mutatott. Napjainkban a magyar férfiak gyomorrák miatti mortalitása kb. 30/100 000 lakosra, míg a nők mortalitása 20/100000 lakosra tehető, tehát éves átlagban 2500 beteg hal meg gyomorrák következtében. A műtéti halálozás arányának örvendetes

csökkenése mellett elsősorban japán szerzők a műtéti radikalitás kiterjesztésének eredményeként a betegek várható túlélésének szignifikáns növekedéséről számoltak be. A derűlátást sugárzó közlemények sokasága sem fedheti el azt a tényt, hogy hazánkban az újonnan diagnosztizált betegek életkilátásai és gyógyulási esélyei ennél lényegesen szerényebbek.

A gyomorrák kialakulására hajlamosító tényezők: *Helicobacter pylori*-infekció, atrophias gastritis, intestinalis metaplasia, anaemia perniciosa, Billroth-II gyomorresektio utáni állapot (5, 13). Az utóbbi időben az érdeklődés a genetikai hajlamosító tényezők felé fordult (18). A karcinogenezis molekuláris alapjainak vizsgálata elsősorban a cadherin-catenin rendszer további kutatása irányában tűnik ígéretesnek (2, 7, 19). A diagnosztika

Közlésre érkezett: 2003. augusztus 31.
Elfogadva: 2003. szeptember 8.

Levelezési cím: dr. Márton János,
Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika,
6720 Szeged, Pécsi u. 4. Tel.: 62/545-445,
e-mail: g.marton@freemail.hu

kában az endoszkópos módszerek technikájának további finomítása mellett (intravitális festés) a pontosabb stádiummeghatározás (laparoszkópos staging, endoluminális ultrahang) jelent előrelépést (3, 15). A különböző tumormarkerek operált betegek utánkövetésére használhatóak, de szűrővizsgálatok céljára nem alkalmasak.

A sebészi oldalon a műtéti radikalitás növelése (D1, D2, D3 nyirokcsomó-dissectio) hozott pozitív eredményt az elmúlt évtizedben (1, 6, 12).

Anyag és módszer

1996 és 2001 között 183 beteget kezeltünk gyomorrák miatt a Szegei Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján. A műtét előtti kivizsgálás elemeit az anamnézis, fizikális vizsgálat, laboratóriumi

vizsgálatok, gastroscopia és biopsia, hasi UH- és hasi CT-vizsgálat alkották. A műtéti terv megválasztásánál a daganat elhelyezkedése, kiterjedése és szövettani típusa volt a meghatározó. Distalis harmadban elhelyezkedő intestinalis típusú tumor esetében distalis szubtotális reszekciót vagy Billroth-II reszekciót és D2 lymphadenectomiát, a többi esetben totális gastrectomiát és D2 lymphadenectomiát indikáltunk. Vizsgáltuk a nem és a kor szerinti megoszlást. A műtét előtti kivizsgálás eredményeit összevetettük a műtéti leletekkel. Elemeztük a daganatok klinikai és patológia stádium szerinti megoszlását, a választandó műtéti beavatkozás típusát, az operábilis és inoperábilis esetek arányát, a posztoperatív mortalitást és morbiditást. Választ kerestünk arra a kérdésre, vajon emelkedik-e a korai stádiumban diagnosztizált esetek aránya és ez tükröződik-e az R0 reszekciók számának emelkedésében?

Eredmények

A 183 gyomorrák miatt kezelt beteg esetében kb. kétszer annyi volt a férfi, mint a nő (1. táblázat). A betegek átlagos életkora 66 (35-89) év volt (2. táblázat).

A daganatok TNM stádiumbeosztását a 3. táblázat szemlélteti. Az összes műtetre került beteg kb. 20%-a tartozott az Ia-Ib stádiumba, azaz a korai rákok csoportjába. Ugyanakkor a betegek kb. 40%-a az előrehaladott IV. stádiumba tartozott. Régóta diszkusszió tárgya a gyomorrák japán szerzők által használt stádiumbesorolásának összehasonlítása a TNM rendszerrel (8). A különböző klasszifikációk közötti finomabb különbségeknél lényegesen fontosabb azonban az egyes stádiumhoz tartozó daganatok egymáshoz viszonyított aránya. Ha az évenkénti megoszlásokat vizsgáljuk, ott is ugyanez a tendencia érvényesül, a diagnosztizált gyomorrákok stádium szerinti megoszlásában pozitív változás nem észlelhető. A 4. táblázat a szövettani típusok megoszlását mutatja be. A kedvezőbb prognózisú intestinalis típus és a kedvezőtlenebb prognózisú diffúz típus közel azonos arányban fordult elő (10). A választott műtétek fajtáit és évenkénti megoszlását az 5. táblázat szemlélteti. Összesen 105 esetben tudtunk reszekciós műtétet végezni. A műtétek közül a totalis gastrectomia és a Billroth-II reszekció volt a leggyakrabban alkalmazott beavatkozás. Az összesített perioperatív mortalitásunk 4,92% (9/183) volt. A reszekciós műtétek mortalitása 0,95% (1/105), a palliatív műtétek mortalitása pedig ennek többszöröse, 10,4% (8/77) volt. Ez a jelentős különbség az irreszekábilis betegek rosszabb általános állapotával és súlyos kísérőbetegségeivel magyarázható. Az átlagos ápolási idő 19,5 nap volt. Mivel a műtéti indikáció a szövettani típus mellett elsősorban a stádiumbesorolástól függ, a műtéti típusok megoszlásában sem észlelhető változó tendencia az utóbbi években. Elkészenítve magas az inoperábilis illetve irreszekábilis esetek aránya. Tudjuk, hogy az ilyen esetekben a kemoterápiás és radioterápiás eljárások kevés sikerrel kecsgetnek, a betegek döntő többségét a műtétet köve-

1. táblázat.

A gyomorrák miatt kezelt betegek életkor szerinti megoszlása

Betegek	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Összesen
Nők	15	8	11	14	10	9	67
Férfiak	26	15	20	22	17	16	116
Összesen	41	23	31	36	27	25	183

2. táblázat. Gyomorrák miatt kezelt betegeink nem szerinti megoszlása

Kor (év)	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Összesen
Legfiatalabb	35	35	48	44	44	36	35
Legidősebb	89	87	84	89	81	88	89
Átlagéletkor	66	65	70	65	63	67	66

3. táblázat. A gyomorrák miatt kezelt betegek TNM szerinti stádiummegoszlása

Stádium	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Összesen
I/A	3	4	0	6	1	3	17
I/B	7	2	1	3	6	1	20
II	10	1	7	6	3	6	33
III	9	4	8	7	3	4	35
IV	12	12	14	14	14	11	77
Nem volt műtét			1				1
Összesen	41	23	31	36	27	25	183

4. táblázat. A gyomorrák miatt kezelt betegek tumorainak szövettani típusai Lauren szerint

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Összesen
Intestinalis	23	7	9	14	11	5	69
Kevert	2	1	3	4	4	4	18
Diffúz	12	11	17	15	11	11	77
Nem informatív	4	4	2	3	1	5	19
Összesen	41	23	31	36	27	25	183

tően egy éven belül elveszítjük, az öt éves túlélés gyakorlatilag nullának tartható (9).

R0 reszekciót összesen 93 esetben, R1 reszekciót 6 esetben tudtunk végezni (6. táblázat). Ez az arány semmiképpen sem ad okot az elégedettség-re, ezen a területen további erőfeszítésekre van szükség.

A jelentősebb posztoperatív szövődményeket a 7. táblázat foglalja össze. Vérzés és varratelégtelenség miatt összesen 8 alkalommal vált szükségessé reoperáció. Az elhúzódó gyomorürülés miatt kezelt betegek állapota a konzervatív kezelés hatására rendeződött.

Megbeszélés

A gyomorrákos betegek gyógyulást csak a radikális műtéttől remélhetnek. Bár egyes közlemények eredményes neoadjuváns kemoterápiás kezelésekről számolnak be a lokálisan előrehaladott esetekben, az egyébként operábilis tumorok neoadjuváns terápiájának hatásosságáról ellentmondások az értékelések (11, 14, 16).

A műtéti stratégia fejlődését részint a minimálisan invazív módszerek alkalmazása (endoszkópos mucossectomia, laparoskopos staging), részint a műtéti radikalitás fokozása, a környéki és a távoli nyirokcsomók minél teljesebb eltávolítása jelenti. Az in situ gyomorrákok kezelésében az endoszkópos mucossectomia egyre nagyobb népszerűsége tesz szert, de a hosszútávú eredményesség pontosabb megítélése még további vizsgálatokat tesz szükségessé. Az operált beteg életminősége szempontjából döntő fontosságú a táplálhatóság és a tápanyagok felszívódása. A teljes gyomoreltávolítást követően a tápcsatorna folytonosságát helyreállító műtétek funkcionális eredményeinek objektív értékelése nagyon igényes feladat. Örvedetes, hogy ilyen vizsgálatok hazánkban is folynak (6).

A radikalitás fokozása érdekében japán szerzők új módszerként a paraaorticus nyirokcsomólánc eltávolításáról illetve a hashártya kiterjedt reszekciójáról számolnak be (17, 20). Ugyanakkor a nyugat-európai vagy egyesült államokbeli közlemények lényegesen szerényebb eredményekről tanúskodnak (4). A japán műtéti eredmények és a nagy európai vagy amerikai centrumok eredményessége közötti különbségnek számos magyarázata lehet. Szerepet játszhat az intestinalis és diffúz tumorok eltérő gyakorisága, az azonos szövettani típusú tumorok eltérő biológiai viselkedése a genetikailag különböző népcsoportokban. A japán betegek soványabb testalkata is előnyt jelenthet a kiterjesztett műtéteknél. A különböző típusú kiterjesztett műtétek eredményességének összevetését nehezíti, hogy a meghatározott tumorstádiumokhoz tartozó túlélés javulása a műtét kiterjesztésével összefüggésben a pontosabb stádiumbesorolás („upgrading”) következménye is lehet.

A radikalitás fokozása, a minél tökéletesebb nyirokcsomó-eltávolítás érdekében tett erőfeszítések értékes hozzájárulást jelenthetnek a betegek kezelésében, de az igazi megoldást máshol kell ke-

resnünk. Nem tévedünk nagyot, ha feltételezzük, hogy a diagnózis eszközeinek minőségi és mennyiségi elégtelensége, valamint a részletes kórszövet-tani feldolgozás tárgyi és személyi feltételeinek is-

5. táblázat.
A radikális és palliatív műtétek évenkénti megoszlása

Műtétek	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Összesen
Gastroctomia totalis	9	7	9	11	7	8	51
Billroth-I. reszekció	2						2
Billroth-II. reszekció	14	4	6	9	4	5	42
Reszekció subtotalis distalis ventriculi	1	1	3	2	2		9
Reszekció subtotalis proximalis ventriculi		1					1
noperabilis, lap. expl. + egyéb palliáció	15	10	12	14	14	12	77
Nem volt opus			1				1
Összesen	41	23	31	36	27	25	183

6. táblázat. A reszekábilis gyomortumorok évenkénti megoszlása

Reszekabilitás	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Összesen
R0	22	13	17	18	10	13	93
R1	2	0	1	2	1	0	6
R2	2	0	0	2	2	0	6
Összesen	26	13	18	22	13	13	105

7. táblázat. Gyomorrák miatt kezelt betegeink jelentősebb műtéti szövődményei

Szövődmények	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Összesen
Vérzés, reop.	0	1	0	0	0	0	1
Varratinsuff., reop.*	2	1	2	1	0	1	7
Elhúzódó gy. ürülés	2	2	2	3	1	2	12
Suppuratio vulneris	2	1	2	2	1	1	9
Ascitescsorgás	1	1	1	1	1	1	6
*abscessus abd. – evacuatio et drainage				1	0	1	2

mert szűkössége miatt sok esetben alábecsüljük a daganatos folyamat kiterjedtségét. Még így is megállapítható, hogy a nemzetközileg elismert központokban a korai stádiumú rákok aránya a 40%-ot is meghaladja, míg a mi statisztikánkban a 20%-ot közelíti. Ebből a tényből logikusan következik az irreszekábilis illetve inkurábilis esetek igen magas aránya. Ha ezen változtatni akarunk, azt csak a gasztroenterológiai ellátás személyi és tárgyi feltételeinek javításával érhetjük el. Ez azonban önmagában még nem oldja meg a problémát, a betegeknek ugyanis a kezdeti tünetek fellépésekor kellene jelentkezniük vizsgálatra. Ez részint a családorvoslás, részint az egészségügyi ismeretek, az általános egészségügyi kultúra függvénye. A műtéti technika további fejlesztése, a gasztroenterológusok és a sebészek közötti együttműködés további erősítése, az új kezelési protokollok alkalmazása is csak ezen összefüggések figyelembevételével együtt szolgálhatja a gyomorrákos betegek gyógyulását.

Irodalom

1. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 340:908-914, 1999
2. Chan AO, Lam SK, Chu KM, et al. Soluble E-cadherin is a valid prognostic marker in gastric carcinoma. *Gut* 48:808-811, 2001
3. Feussner H, Omote K, Fink U, et al. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 31:342-347, 1999
4. Grossmann EM, Longo WE, Virgo KS, et al. Morbidity and mortality of gastrectomy for cancer in Department of Veterans Affairs Medical Centers. *Surgery* 131:484-490, 2002
5. Hansen S, Melby KK, Aase S. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A rested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 34:353-360, 1999
6. Horváth ÖP, Kalmár K, Cseke L, et al. Nutritional and life-quality consequences of aboral pouch construction after total gastrectomy: randomised, controlled study. *Eur J Surg Oncol* 27:558-563, 2001
7. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 344:1904-1909, 2001
8. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 1st English ed. Tokyo: Kanehara, 1993
9. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, et al. Lack of efficacy of prophylactic continuous hyperthermic peritoneal perfusion on subsequent peritoneal recurrence and survival in patients with advanced gastric cancer. *Surgery* 131:521-528, 2002
10. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31-49, 1965
11. Lowy M, Mansfield PF, Leach SD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 229:303-308, 1999
12. Maeta M, Yamashiro H, Saito H, et al. Prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 and T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery* 125:325-331, 1999
13. Murahami K, Fujioka T, Okitomo T. Analysis of p53 gene mutations in Helicobacter pylori associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol* 34:474-477, 1999
14. Neri B, Cini G, Andreoli F, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5 year follow up. *Br J Cancer* 84:878-880, 2001
15. Nomura N, Goto H, Niwa Y, et al. Usefulness of contrast-enhanced EUS in the diagnosis of upper GI tract diseases. *Gastrointest Endosc* 50:555-560, 1999
16. Songun HJ, Keizer J, Hermans P, et al for the Dutch Gastric Cancer Study Group (DGCG): Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomized FAMTX trial. *Eur J Cancer* 35:558-562, 1999
17. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope: management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 48:1238-1247, 2001
18. Tahara E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers. The application to molecular diagnosis. *Cancer* 75(Suppl 6):1410-1417, 1995
19. Tanaka M, Kitajima Y, Edukani G, et al. Abnormal expression of E-cadherin and B-catenin may be a molecular marker of submucosal invasion and lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 89:236-244, 2002
20. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, et al. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination. *Hepatogastroenterology* 46:601-609, 1999