

Dr. Vereczkei András

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Sebészeti Klinika
Pécs

A gyomor sebészete

A 2007. évben is változatlanul a kóros kövérség műtéti kezeléséről szóló beszámolók dominálják a gyomorsebészet nemzetközi irodalmát. Továbbra is aktuális téma emellett a gyomorrák műtéti kiterjesztésének dilemmája, a nyirokcsomó disszekció megfelelő mértékének meghatározása az előrehaladott esetekben a túlélés javítására, a korai esetekben a minél jobb hosszú távú életminőség biztosítására. A GIST kezelésében az elsődleges operatív megoldás és a célzott terápia viszonyát vizsgálják leginkább előrehaladott esetekben. Japánban a különböző típusú laparoszkópos gyomorműtétek a korai karcinóma esetén nagyon elterjedtek és nyitott műtétekkel összevethető túlélési mutatókat hoznak. Újdonságként kell megemlíteni a NOTES technikáról szóló sokasodó beszámolót, valamint néhány érdekes egyéb témájú közleményt is részletezünk.

Cardia rák

A cardia rákok jelenleg használt, legelterjedtebb osztályozása Siewert nevéhez fűződik. Ő a szerzője annak az összefoglaló közleménynek, mely áttekinti az osztályozást a legutóbbi vizsgálatok tükrében (1). A daganatok besorolása mindig a makroszkópos kép alapján történik az endoszkópia során, a tumor centrumot figyelembe véve. Ennek elhelyezkedését a típusos, longitudinálisan összefutó gyomor mucosa felső részéhez viszonyítják, és nem a Z vonalhoz. Ha a tumor centrum a mucosa redők tetejénél van, akkor beszélünk II. típusról, ha alatta 1 cm-en kívül, akkor III. típusról, ha pedig felette, akkor I. típusról. A szövettani feldolgozásból kiderült, hogy az I. típus közel 80%-ában kimutatható az intesztinális metaplázia, ami Barrett adenocarcinomát igazol. Azokban a nagy tumorokban, amelyekben ez elsőre nem látszik, a neoadjuváns terápia utáni ismételt szövettannál már jól azonosítható. Ezeket is figyelembe véve már 97%-ban lehet a metapláziát kimutatni. Ez a típus jelentős férfi dominanciával bír, a nem differenciált forma ritkább, a Lauren-féle intesztinális típus gyakoribb. A hosszú ideig fennálló refluxos gyulladás miatt a nyirokerek elzáródása gyakori, így a nyirokér invázió ritkább és a prognózis jobb. A III. típusú daganatok viszont igazi gyomorrákok, kiegyensúlyozottabb férfi/nő aránnyal, gyakori nem differenciált grádussal és nyirokér invázióval valamint rosszabb prognózissal. A II. típus jellemzői alapján az I. és III. közt helyezkedik el. Ezeknek a tumoroknak a részletes vizsgálata során 28%-ban kimutatható a metaplázia, ami rövid vagy ultrarövid Barrett metapláziát igazol a háttérben, 72%-ban viszont ezek is valódi gyomorrákok. Kézenfekvő tehát a következtetés, hogy gyakorlati szempontból csak kéttípusú cardia rákot különítsünk el, az egyik az I. típus a másik a II.-III. típusok. A kezelés szempontjából ez az I. típus esetén transthoracalis esophagectomiát jelent (a transhiatalis eredménye igazoltan rosszabb) mivel a nyirokcsomó áttétek a mediastinumban a bifurkáció felett is előfordulnak. A másik II.-III. csoportban viszont elegendő a transhiatalisan kiterjesztett gastrectomia vagy pusztán a gastrectomia, D2 nyirokcsomó disszekcióval, mivel ezek a tumorok az alsó mediastinumba, a truncus coeliacus köré és a vese hílusba adnak elsősorban metasztázist. A gyakorlatban tehát az eredeti 3 anatómiai csoportból elegendő kettőt használni.

Barbour és mtsai a cardia tumoros betegek műtéti eredményeit vizsgálták, a nyelőcső resectiós szél hosszának és a műtéti megközelítésnek a függvényében.(2) Ehhez 1985 és 2003 közt operált 505 betegük adatát elemezték, akiket Siewert I, II vagy III típusú cardia rákkal kezeltek. Közülük 153 esetet gastrectomiával és limitált nyelőcső resectióval kezeltek laparotómiából vagy bal oldali thoracalaparotómiából, a maradék 352 esetben, pedig subtotalis esophagectomiát vagy esophagogastrectomiát végeztek transhiatalis vagy Ivor Lewis technikával.

A tumor és a resectiós szél átlagos távolsága 3,5 cm volt, a limitált esophagectomiák esetén ez értelemszerűen rövidebb volt (1,75 cm) a subtotalis esophagectomia esetén hosszabb (4cm). A

proximális resectiós szél 14 esetben bizonyult mikroszkóposan érintettnek, 13 esetben a tumor makroszkóposan 2,5 cm-en belül volt, 1 esetben pedig 8 cm-re.

A túlélési adatokat csak arra a 275 esetre számolták ki, ahol az eltávolított nyirokcsomók száma több volt 15-nél és R0 resectio történt, hogy a stádium migráció lehetőségét lecsökkentsék. Növekvő túlélési rátát találtak az ép resectiós szél hosszának növekedésével, mely 3,8 cm felett szignifikáns volt (5 éves átlagos túlélés 47% vs 29%). A formalin okozta zsugorodást figyelembe véve, ez 5 cm-es in vivo hosszúnak felel meg. Ezután alcsoportelemzést is végeztek az eredmények finomítására és pontosítására. Ez annyiban módosította a fentieket, hogy a 3,8 cm-es ép resectiós szélnek csak azokban az esetekben volt prognosztikai jelentősége, ahol a tumorosan infiltrált nyirokcsomók száma kevesebb volt 6-nél és a T stádium 1-nél nagyobb volt.

Emellett a műtéti típus hatását is vizsgálták, az előbb említett csoporton, mely nyilvánvaló összefüggésben az előző megállapítással rosszabb túlélést mutatott a limitált nyelőcső resectiós átesett csoportban, ahol az ép resectiós szél távolsága is kisebb volt. Egyéb műtéti jellemzőben a két csoport között semmilyen eltérés nem volt. Szignifikánsan több volt azonban a limitált nyelőcső resectiós a csoportban az előrehaladottabb stádiumú beteg. Ezért multivariancia analízist is végeztek, mely már nem mutatott a műtéti megoldás tekintetében szignifikáns eltérést. Tehát elmondhatjuk, hogy a műtéti megközelítésnek csak abban van jelentősége, hogy a megfelelő (5 cm in vivo) hosszúságú ép proximális resectiós szél biztosítsa. Ennek, pedig csak azokban a nem korai (T >1) esetekben lesz előnyös hatása, ahol a tumorosan infiltrált nyirokcsomók száma 6-nál kevesebb.

Mindenképp említésre érdemes Lordick és mtsai. cikke, mely a cardia tumorok kemoterápiára adott korai metabolikus válaszát elemzi a MUNICON vizsgálat keretében.(3) Azt már korábbi prospektív randomizált vizsgálatok igazolták, hogy a cardia rák prognózisát a neoadjuváns kemoterápia javítja, bár nem minden esetben van tumor regresszió, és a kezelésnek jelentős mellékhatásai vannak.

2002 és 2005 közt 111 cardia adenocarcinomában szenvedő (Siewert I és II típusok) beteget vontak be vizsgálatukba. A betegek a staging alapján kuratív műtetre alkalmasak voltak. Mindenkinél kiindulási PET vizsgálat történt, majd kemoterápiát indítottak (ciszplatin, 5-FU, Ca-folinát és a 60 év alattiaknak paclitaxel kombináció). 2 héttel később ismételt PET készült, és akiknél a kontrasztanyag felvétel 35%-nál jobban csökkent azok a responder csoportba kerültek (54 beteg). ők összesen 12 hetes kemoterápiát kaptak, majd 4 hét kivárás után műtetre kerültek. A non-responderekénél (56 beteg) a kemoterápiát abbahagyták, és 2 hét kivárás után műtétet végeztek. A két csoport jellemzői szignifikáns eltérést nem mutattak semmilyen szempontból. A betegek 94%-át tudták megoperálni, R0 resectiót a responder csoportban szignifikánsan többen tudtak végezni (96% vs 74%). A posztoperatív szövődményekben szignifikáns eltérést nem találtak a csoportok között. A responder csoportban 16%-ban teljes (pT0), 42%-ban subtotalis remissziót írt le a szövettan, ennek megfelelően a responder csoportban szignifikánsan több pN0 eset is adódott. A responderek betegségmentes túlélése (30 hónap) is szignifikánsan hosszabb volt a non-responderekénél (14 hónap). Megnézték azt is, hogy a PET-en responder csoportba kerültek között melyik betegeknél nem lehetett a PET-nek megfelelő szövettani regressziót kimutatni. Ezeknek a betegeknél és non-respondereknek a túlélése viszont nem különbözött.

A közlemény jelentősége, hogy ez az első vizsgálat mely a PET eredményét, a kezelési stratégiába integrálta. Ezzel felesleges, drága és megterhelő kezeléstől kímélt meg betegeket (a kemoterápiába 2 beteg belehalt). A 35%-os PET aktivitási különbség kiválasztása vita tárgyát képezheti, de korábbi vizsgálataik alapján ez látszott a megfelelőnek. Ennek igazolására utólagosan megnézték, hogy ha 45% lett volna ez az érték mi történt volna, a 35% és 45% közötti esetekkel. Azt találták, hogy abban az esetben 10 jól regrediált tumorú responder kiesett volna a kemoterápia folytatásából. Továbbra is probléma, hogy a PET-en megfelelő választ mutatók között miért van egy 20%-os populáció, akiknél ez a szövettani leletben nem mutatkozik meg, tehát nincs patológiai down-staging. Másik dilemma, hogy egy rövidebb idejű 6-9 hetes kemoterápia nem hozná-e ugyanezt az eredményt kevesebb toxikus mellékhatással. Ezek a kérdések további vizsgálatok alapját képezik.

A műtéti radikalitás, nyirokcsomó áttétek, prognosztika kérdései

Minden évben jelennek meg beszámolók a már több mint tíz éve indult holland és angol prospektív randomizált tanulmányok legújabb eredményeiről, melyek a kiterjesztett lymphadenectomy prognosztikai szerepét vizsgálták. Hundahl és mtsai. a holland adatok 11 éves utánkövetésével az úgynevezett Maruyama index megbízhatóságát elemezték. (4) Az elmúlt években már többször volt szó erről a rendszerről, mely a gyomor tumor 7 jellemzője alapján egy számítógépes program segítségével valószínűsíteni tudja, hogy a gyomor 16 nyirokcsomó régiója közül a japán beosztás szerint, melyek lesznek áttétesek. A patológiai feldolgozás során meg lehet állapítani, hogy ezek a feltételezeten metasztatikus nyirokcsomó régiók valóban el lettek-e távolítva. A Maruyama index azoknak a régióknak a számát jelöli, melyek a betegben maradtak a vélhetően érintettek közül. Így elméletileg azok az esetek tekinthetők jó prognózisúnak, melyek Maruyama indexe alacsony, számszerűsítve 5 alatti. A több mint tizenegy éves utánkövetés során azt vizsgálták, hogy ez az index valóban korrelál-e a túléléssel. A túlélési adatok valóban megerősítették, hogy az 5 alatti indexszel rendelkező gyomorrákosok szignifikánsan kisebb helyi kiújulást mutattak (8% vs 21%) és szignifikánsan kisebb volt a helyi + távoli rekurrencia aránya is (19% vs 36%). A csak távoli áttétek számában viszont nem volt eltérés (15% vs 13%) ami nem meglepő, hiszen a lymphadenectomy elsődleges célja a lokoregionális kontroll. Így igazoltnak látszik a Maruyama index prognosztikai értéke hosszútávon randomizált körülmények közt, melyet elméletileg már a műtéti tervezésnél is figyelembe lehetne venni. A nemrég indult szintén holland CRITICS tanulmányban, ez meg is történt.

A holland és angol vizsgálatok nyomdokain haladva kezdett a Lengyel Gyomorrák Társaság egy multicentrikus randomizált vizsgálatot, annak eldöntésére, hogy a D2 és D2+ (kiterjesztett paraaortikus lymphadenectomy a truncus coeliacus és az a. mesenterica superior eredései közt) lymphadenectomy milyen módon befolyásolja a sebészi eredményeket és a túlélést. Ennek köztes vizsgálatáról számolnak be Kulig és mtsai., melyben csak a műtéti eredményeket részletezik. (5) Tizenhat centrum részvételével 1999 és 2003 közt 874 beteget kezeltek gyomorrák diagnózissal. Közülük 275 beteg felelt meg a kritériumoknak, ami T1-3 stádium, makroszkóposan kuratív resectio és kiterjedt paraaortikus nyirokcsomó metasztázisok hiánya volt. A felső harmadi tumoroknál a splenectomiát rutinszerűen végezték, a pancreas farkát csak opcionálisan resecálták.

A randomizáció alapján 141 beteg került a D2 és 134 a D2+ csoportba, melyek preoperatív jellemzői közt nem volt lényeges eltérés. Teljes gyomoreltávolítást 187 esetben végeztek, splenectomiára 39%-ban pancreas resectióra 7%-ban került sor, ezek gyakorisága is hasonló volt a két csoport közt. Az egyetlen szignifikáns eltérés az eltávolított nyirokcsomók számában mutatkozott, ami átlagosan 23 volt a D2 és 28 a D2+ csoportban, ami értelemszerű. Ez a szám egyébként nagyobb a sokszor hivatkozott holland és angol tanulmányok adatánál, de elmarad a távol-keleti szériáktól.

A jelenlegi köztes elemzés a rövid utánkövetési idő miatt csak a műtéti eredmények elemzésére jogosít. Ezekben semmilyen szignifikáns eltérés nem volt a két csoport közt, sőt a mortalitás és morbiditás a D2 csoportban volt enyhén magasabb. Ha a szövődmények rizikófaktorait vizsgálták, akkor a splenectomiát, a 800 ml feletti vérvesztést és a kardiológiai alapbetegséget tudták szignifikáns tényezőként azonosítani. Csak a sebészi szövődményeket elemezve, azok gyakrabban fordultak elő a splenectomián és pancreas resectión átesett betegekben, de nem szignifikáns módon, ráadásul ezen beavatkozások előfordulása a két csoportban nem különbözött. Összefoglalva tehát a D2+ lymphadenectomy a morbiditási és mortalitási jellemzők emelkedési nélkül elvégezhető. A kiterjesztés túlélésre gyakorolt hatásáról szóló beszámolóra még várni kell, ez fogja a vizsgálat fontosabb célkitűzésére a választ megadni.

Bíztható, hogy a kevés nyugati randomizált gyomorrák tanulmány közé egy közép-európai kezdeményezés is bekerült, bár a kiterjesztett lymphadenectomy értékét még a távol-keleti centrumok is vizsgálják, mint az ebben a fejezetben máshol olvasható. Ugyancsak kiemelendő, hogy a műtéti eredmények a kiterjesztett beavatkozás ellenére is megütik a nemzetközi mércét.

Érdekes szerkesztőségi közlemény jelent meg a Gastric Cancerben Kodera tollából, mely a Japán Gyomorrák Társaság 79. kongresszusáról számol be. (6) A cikk címe mely egy új korszak kezdetéről szól, amit a kelet és nyugat lymphadenectomiáról alkotott felfogásának közeledése és a japán kezelési stratégia változása jellemez, jól összefoglalja a lényegét. Az első részben részletesen a D2 szintű nyirokcsomó disszekció jelen állásáról ír. Az irodalomban mindössze egy jelentős közlemény támogatja ennek jogosultságát számos ellenkező eredményű dolgozattal szemben, mégis a japán sebészek töretlenül dolgoztak a lymphadenectomia még kiterjesztettebb elvégzéséért. A most lezárult JCOG 9501-es vizsgálat mely először hasonlította össze a D2 és D3 lymphadenectomia eredményeit, nem talált átlagos túlélésbeli különbséget, hosszabb műtéti idő, nagyobb vérvesztés és megnőtt komplikációs ráta mellett. Az al csoport elemzés során még izgalmasabb eredményt találtak, mert az pN0 stádiumban szignifikánsabb jobb, az összes nyirokcsomó pozitív esetben, pedig szignifikánsan rosszabb lett a túlélési mutató, aminek oka nem tisztázott. Pedig eredendően a vizsgálatot arra célozták, hogy a nyirokcsomó áttétes betegekben javítsák a túlélést a radikalitás növelésével. A korábban már említett többi vizsgálat azt bizonyította, hogy D1 lymphadenectomiánál a lokális kiújulás jelentősen nagyobb. Összegzésként megállapította hogy a jelenlegi D2 szintű disszekció (ez már a módosított pancreas farok és lép eltávolítás nélküli) gyakorlott kezekben biztonságos beavatkozás, tehát ez ajánlható Japánban (a D3 továbbra is csak klinikai tanulmány keretében), míg nyugaton a D1 lymphadenectomia is elfogadható (a prospektív randomizált tanulmányok alapján) de ezt egy multimodális terápia részeként kell elvégezni, adekvát adjuváns sémával kiegészítve.

A már idézett Maruyama index aktualizálását is javasolták, mert annyi beteg dokumentációja gyűlt össze azóta Japánban, hogy az eredetileg kisebb létszámú alcsoportokra is megbízhatóbb adatok nyerhetők.

A japánok eddig annyira bíztak sebészi technikájukban, hogy az adjuváns kezelést csak a tökéletlenebb nyugati típusú disszekciók feljavítására tartották alkalmasnak. Most viszont megjelentek az első japán klinikai vizsgálatok eredményei az S1 kódú orális citosztatikumról melyet adjuváns terápiaként adtak keleti típusú műtét után és az eredményeket adjuváns kezelés nélküli szintén keleti típusú műtéttel kezelt betegekhez hasonlították. A kombinált kezelés annyira meggyőzően javított az eredményeken, hogy az előadók egy új kezelési standard hírnökét látták a sémában. A citosztatikus kezelés csak mérsékelt és jól uralható mellékhatásokat okozott mortalitás nélkül. Egy másik hasonló tanulmány emelt dózisú UFT-t kombinált a műtéttel, de ennek eredményei rosszabbak lettek az S1-nél, hasonló mellékhatás spektrummal, így az UFT-t csak a szokványos dózisban ajánlották és csak azoknak, akiknek az S1 adását meg kellett szakítani. A tervezett tanulmányok az S1 és ciszplatin vagy docetaxel kombinációját próbálnák ki adjuváns vagy neoadjuváns felállásban. Tehát a japán sebészeknek be kell látniuk, hogy a citosztatikus kezelésnek igenis van jogosultsága még a legprecízebb műtéti technika mellett, így ennek bevezetése elodázhatatlan és a Japán Gyomorrák Társaság vezérfonalainak módosítása szükségessé válhat.

A gyomorrák esetén is azt gondoljuk, hogy bizonyos nyirokcsomó régiók átugrásával is alakulhatnak ki távolabbi nyirokcsomó áttétek, un. skip metasztázisok. Ezek prognosztikai szerepét vizsgálták Saito és mtsai.(7) Elemezték 1975 és 2000 közt gyomorrák miatt operált 1985 betegüket, 108 hónapos átlagos után követéssel. A japán nomenklátúra szerinti 2. szintű nyirokcsomó áttéte 313 betegnek volt, közülük 21-nek nem volt az 1. szinten kimutatott áttéte, tehát ők lettek a skip metasztázis csoport (6,7%) Ezek leggyakoribb helye az a. hepatica communis, és az a. gastrica sinistra mellett volt. (17 eset). Érdekes módon a tumor mérete és a serosális érintettség ezekben a skip metasztázisos esetekben, a csak N1 pozitívokhoz képest is kisebb volt. A nyirokér infiltráltság és a peritoneális áttét előfordulása a csak N2 pozitívokhoz képest volt alacsonyabb. Az 5 éves túlélés a skip metasztázisos esetekben volt a legjobb, melyet az N1+ és az N2+ csoport követett (70%, 60% és 27%) szignifikáns eltérés az N2 csoporthoz képest volt. A skip metasztázis oka egyrészt lehet diagnosztikai tévedés, mely a mikrometasztázisokat nem ismeri fel. Az adatok szerint immunhisztokémia módszerrel ezek közül néhányánál mindig igazolható a mikrometasztázis. Másrészt lehet, hogy az anatómiai

ismeretekkel nem mindig van összhangban a valós nyirokelvezetés, és az általunk skip metasztázisnak tartott terjedés nem N2 hanem egy módosult N1 szinten van. Ebből a szempontból a TNM beosztás tartható jobbnak, mely a gyomorrák esetén nem a nyirokcsomók helyzete alapján, mint a japán beosztás, hanem az infiltráltak száma alapján állapítja meg az N stádiumot. Jelen vizsgálat is ezt igazolta, hiszen a skip metasztázisos csoport nem az N2 érintett csoporttal, hanem attól szignifikánsan eltérve az N1 érintett csoporttal mutatott hasonlóságot. Magának a skip metasztázis előfordulásának prognosztikai hatása nincs. A skip metasztázisoknak leginkább a sentinel nyirokcsomó technikáknál van jelentőségük, így előfordulásuk pontos feltérképezésére szükség lehet.

A sentinel nyirokcsomó technika már évek óta visszatérő kérdése a gyomorrák sebészetének. Idén két különböző mintavételi technika összehasonlításáról közöltek Gretschel és mtsai dolgozatot. (8) A két vizsgált módszer, a radiokolloidos és a vitális festékes eljárások igazoltan képesek a sentinel csomó kimutatására. Pontosságukról különböző adatok állnak rendelkezésre, és alig volt még olyan vizsgálat mely a két módszert ugyanazon betegeken hasonlította volna össze. Ők 2002 és 2005 közt 35 betegen végezték vizsgálatukat, akik igazoltan gyomorrákban szenvedtek, T1-3 kategóriába tartoztak, a tumor mérete nem volt nagyobb 5 cm-nél, és a képkotókkal nem lehetett kiterjedt nyirokcsomó áttétet kimutatni. A sentinel biopsziát követően mindenkinél totális gastrectomiát és D2 lymphadenectomiát végeztek, melyet részletes szövettani feldolgozás követett. A radiocolloidot a műtét előtti napon, endoszkópos technikával injektálták a tumor köré 4 quadránsba, technéciummal jelölt kolloidot használva. A műtét során szintén endoszkópos módszerrel ugyancsak a 4 quadránsba adták a patentkék festéket, majd 10 perccel később elvégezték a sentinel biopsziát eltávolítva a festődött, és a radioaktív dúsító csomókat. Ezután a fenti műtét következett.

A sentinel nyirokcsomót a radiocolloidos módszer 97%-os biztonsággal találta meg. Ez a megtalált csomó a valóban áttétes betegek 92%-át azonosította. Azok közt, akiknél a sentinel nyirokcsomóban a hagyományos, HE festéssel nem találtak áttétet, immunhisztokémiai vizsgálatot is végeztek, mellyel 7-nél találtak mikrometasztázist, vagy izolált tumor sejtet. Emiatt 39%-ban került végül a beteg magasabb stádiumú csoportba.

A patentkékes módszer szintén 97%-os biztonsággal mutatott ki sentinel csomót. A kimutatott csomó a valóban áttétes csomók 66%-át azonosította. A sentinel csomó immunhisztokémiai vizsgálata 5 esetben (28%) sorolta a beteget magasabb stádiumba. A módszer álnegatív eseteit a radiokolloidos módszer korrigálta, de így is maradt két eset melyekben egyik módszer sem volt eredményes. Mind előrehaladott stádiumú rák volt. Azok között, akiket a patent festék sikertelenül azonosított, a BMI magas volt. Ezek alapján a kettős festési technikának nem látták előnyét, a radiokolloidos módszer önmagában is elegendő volt. Az immunhisztokémia szövettan viszont stádium migrációt eredményezett, ennek prognosztikai értéke azonban még nem tisztázott. Immunhisztokémia viszont intraoperatív módon nem végezhető ezért erre a PCR technikát kellene alkalmazni, mely egy további érdekes vizsgálatot igényel. A sentinel technikára alapozott limitált radikális műtétet ők csak korai stádiumú, sentinel csomó negatív esetekre tartják alkalmasnak.

Mindkét előző cikkhez kapcsolódik a következő beszámoló. Jól vizsgált jelenség, hogy a daganatos betegekben kimutathatók tumorsejtek a keringésben, a nyirokcsomókban vagy a csontvelőben. Ezek prognosztikai jelentősége viszont vitatott. A csontvelőben igazolt tumorsejtek egyes adatok szerint nem befolyásolják a túlélést, mások szerint viszont emlő, vastagbél és gyomorrák esetén I-II-III stádiumban a kuratív resectio mellett is a III. stádiumú rákokkal egyezik a túlélés. A peritoneumon kimutatott tumorsejtek viszont egyértelműen távoli metasztázisnak minősülnek, és IV stádiumba sorolják a beteget. A nyirokcsomó mikrometasztázisok is rossz prognózist valószínűsítenek egyes vizsgálatok szerint, míg mások a proliferatív aktivitás hiánya miatt nem tartják ezeket valódi metasztázisnak. Újabban már különbséget tesznek a mikrometasztázisok (0,2 mm - 2mm méretű göcök) és az izolált tumor sejtek közt is. Az izolált tumor sejteket további 3 alcsoportra bontják, az egyetlen sejtet tartalmazó, a 2-9 közti sejtet tartalmazó és a 10-nél több sejtet tartalmazó csoportra.

Yonemura és mtsai. gyomorrákos betegekben vizsgálta a nyirokcsomókban észlelt tumorsejt csoportok jelentőségét.(9) Anyagukban 308 beteg szerepelt, akik kuratív gastrectomián esetek át D2 lymphadenectomiával, és a szokványos, HE festéssel N0 stádiumúnak bizonyultak. Összesen 12012 nyirokcsomót néztek meg, ezek közül 77-ben találtak tumorsejteket (0,6%). Egy tumorsejt sejt 25, 2-9 sejtes csoport 26, 10-nél több sejtet tartalmazó csoport 26 esetben volt kimutatható. A tumorsejt életképességét a proliferációra specifikus immunfestéssel vizsgálták (MIB-1) mely a nyugvó G0 fázist kivéve pozitív eredményt ad. Ezzel az egy sejtes csoportban 48%-ban a 2-9 sejtes csoportban 30%-ban a 10 feletti sejtes csoportban 29%-ban találtak pozitivitást, tehát proliferatív aktivitást. Az izolált tumorsejtet tartalmazó eseteknek a túlélése szignifikánsan rosszabb volt a tumormentes esetekhez viszonyítva.

Megállapítják, hogy gyomorrák esetén az izolált tumorsejtek jelenléte az esetek kis százalékban kimutatható. A kimutathatóság mellett szükséges a proliferációs aktivitás vizsgálata is, mely a sejt életképességét bizonyítja. Ez gyomordaganat esetén a nyirokcsomókban lévő sejteket vizsgálva elég magas. Így jelen vizsgálatukban az eddigi adatokkal részben ellenkezően az izolált tumorsejtek magas proliferációs aktivitását és ennek következtében kedvezőtlen prognosztikai hatását igazolták.

A proximális gyomor tumorok rosszabb prognózisa jól vizsgált és bizonyított jellegzetesség. Ezzel szemben, a disztális tumorokat általában jobb prognózisúnak tartják, mert a stenosis hamarabb felhívja a figyelmet a daganatra, ezért a betegek korábban kerülnek műtetre. Ennek a jelenségnek a vizsgálatát tűzték ki Chen és mtsai.(10) Intézetükben 1988 és 2003 közt 551 beteget operáltak kuratív jelleggel gyomorrák miatt, akik közül 174 esetben észleltek disztális harmadban elhelyezkedő daganatot. Ezt a csoportot hasonlították a többi beteghez 38 hónapos átlagos utánkövetés mellett. Minden esetben D2 szintű nyirokcsomó dissectio történt az R0 resectio mellett, legalább 3cm-es szabad resectió szél tartásával. A sebészi komplikációkban eltérés nem volt. A feltételezéssel ellentétben azt találták, hogy a disztális harmadi tumorok 5 éves átlagos túlélése szignifikánsan alacsonyabb volt (43% vs 79%). A tumor méret a disztális csoportban nagyobb volt, több volt az előrehaladott stádiumú és a kevésbé differenciált eset, így több volt a nyirokcsomó metasztázisok száma is. A nyirokcsomó metasztázisok nagyobb arányban fordultak elő a ligamentum hepatoduodenale és retropancreaticus régió területén, ami szintén kedvezőtlen prognosztikai faktor. Tehát a várttal ellentétben a vizsgálatuk alapján a disztális gyomorrákok nem okoznak korábbi stádiumban jelentős tünetet, amely korábbi műtétet tenne lehetővé, emellett anatómiai lokalizációja miatt a nyirokcsomó áttétek kedvezőtlenebb helyeken jelennek meg, ráadásul a daganatok grádusa sem alacsonyabb. Így a proximális lokalizációhoz hasonlóan a disztális elhelyezkedés is kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek tartható ezért ezeket az eseteket nem kizárólag sebészi, hanem multimodális terápiával célszerű kezelni.

Bár a gyomorrák incidenciája világszerte csökken, a populáció növekedését is beleszámítva 2010-ben 1 millió körüli gyomorrákos eset fog jelentkezni. A gyomorrák főként az időskor betegsége (50% 70 éves kor felett), de az adatok szerint 5% körüli arányban előfordul 40 év alatt is. A fiatal gyomorrákosokról viszonylag kevés adat található, ezért Santoro és mtsai ebből a szempontból elemezték 1990 és 2004 közt kezelt 603 betegüket.(11) Közülük 8,5% volt 45 évnél fiatalabb, akik adatait a 46-75 éves, 75,8%-nyi csoporthoz hasonlították. A kuratív célú műtét subtotalis vagy totális gastrectomia és D2 vagy D3 szintű lymphadenectomia volt, amit 64%-ban sikerült elérni, szignifikánsan kevesebb esetben, mint a másik csoportban. Ennek oka a fiatalabb csoportban szignifikánsan magasabb számban előforduló diffúz típusú daganat, az előrehaladottabb nyirokcsomó érintettség, és a több IV. stádiumú eset volt. Emellett a fiatal csoportban szignifikánsan több volt a nő, és a betegek 20%-ban a családi anamnézisben előfordult a gyomorrák. A fiatal kor miatti jobb teherbíró képesség miatt más szervekre kiterjesztett kombinált műtétet is végeztek mortalitás nélkül, míg a másik csoportban 7,2% volt a mortalitás. A rosszabb prognosztika jellemzők ellenére a túlélési adatokban nem találtak szignifikáns eltérést stádiumra vonatkoztatva. A fiatal csoportban az összes átlagos 5 és 10 éves túlélés 35% és 28% volt, ugyanez a kuratív műtéten átesett fiatal betegek esetében 64% és 51% volt.

Megállapítják, hogy fiatal európai populációban a kor önmagában nem kedvezőtlenebb prognosztikai tényező, de több a diffúz típusú előrehaladott eset női dominanciával, melynek oka jelenleg nem ismert, de feltehetően inkább genetikai háttere van, mint környezeti.

A resecált gyomorban keletkező daganat is rendszeresen tárgyalt problémakör. An és mtsai saját intézetükben 10 év alatt operált 8270 gyomorrákos eset adatait tekintették át ebből a szempontból, 1995 és 2004 közt.(12) Ebből a számból 38 esetben kerültek betegek ismételt műtetre, a csonkolt gyomorban keletkezett rák miatt (0,4%). Az első műtét 13 esetben rosszindulatú, 25 esetben jóindulatú elváltozás volt, összesen 97%-ban történt Billroth II szerinti resectio. A korábbi malignus betegség miatt operáltakon átlagosan 19 évvel később keletkezett a második malignoma, míg a jóindulatú elváltozás után az eltelt idő 29 év volt és utóbbi csoportban nem szignifikáns mértékben, de több daganat keletkezett az anastomosis vonalban (64% vs 53%). Mindkét csoportban dominált a férfi nem (92%). A malignus anamnézisű betegek 38%-a vett részt évente végzett endoszkópián míg a másik csoportnak csupán 8%-a. A daganat stádiumok eloszlásában nem volt különbség a két csoport közt. A malignus előzményű csoportban, 70 százalékban kellett más szervet is érintő kiterjesztett gastrectomiát végezni, mégis az eltávolított nyirokcsomók átlagos száma kevesebb volt (19 darab). A másik csoportban a kiterjesztett resectiók aránya 40%, az eltávolított nyirokcsomók száma 28 volt. A daganat differenciáltságban nem volt eltérés a csoportok közt.

Ezután az összes gyomorcsonk karcinómában szenvedő beteget, primer felsőharmadi karcinómás betegcsoporthoz hasonlították, a lokalizáció egyezése alapján. Utóbbi esetük 794 volt, ezek közt a férfi nő arány a szokásos 2:1 arányt mutatta. Kiterjesztett műtetre 42%-ban volt szükség. Egyéb műtéti jellemzőkben nem volt szignifikáns eltérés a csoportok közt. Az átlagosan 33 hónapig tartó követés során az 5 éves túlélés a malignus anamnézisű csoportban 59%, a benignus anamnézisű csoportban 53% a primer felső harmadi tumorok esetén 63% volt, szignifikáns eltérés nélkül. Ez a hasonló stádium eloszlásnak tulajdonítható.

Összegzésként megállapítják, hogy a gyomorcsonk karcinóma és a primer felsőharmadi karcinóma prognózisában ugyanolyan stádiumú betegségben nincs különbség, bár vannak olyan közlemények melyek a hegesedés tumor propagációt gátló hatásának tulajdonítva, jobb eredményekről számolnak be korábbi resectio után. Érdekes, és nem magyarázható a csonkkarcinómások közti 10-szeres férfi dominancia. A szerzők szerint az agresszív sebészi beavatkozás és a rendszeres kontroll a kulcs a jó prognózis biztosításában, utóbbi a malignus előzmény után 10 évvel korábban jelezheti a csonkkarcinómát, mint benignus előzmény után. A jóindulatú kórok miatt kezelt betegek viszont nehezen vehetők rá az évtizedekig tartó ismételt tükrözésekre, így általában későbbi stádiumban kerülnek műtetre. A betegség stádiumának alapján számított túlélés viszont hasonló lesz, mint az ugyanolyan lokalizációjú primer gyomorráké.

A resectiós szél érintettségének prognosztikai hatását vizsgálták Cho és mtsai., 1987 és 2002 közt operált 2740 gyomorrákos betegükön, akik gastrectomián és kiterjesztett nyirokcsomó disszekción (D2-D3) estek át.(13) Közülük 49 esetben találtak érintett resectiós szél (1,8%) Túlélési görbéik szignifikáns eltérést mutattak, az érintett szélű csoportban 34 hónapnak adódva a többi beteg 69 hónapos értékével szemben. Az alcsoportokat elemezve azonban ők is arra a megállapításra jutottak, hogy ez a túlélési különbség csak akkor hozható összefüggésbe az érintett resectiós széllal, ha a nyirokcsomó áttét nélküli eseteket vizsgálták. Akiknek nyirokcsomó áttétük volt, azok túlélése nem változott függetlenül a resectiós szél érintettségétől.

A gyomorrákos betegek műtét utáni kontrolljának értékét vizsgálták Tan és mtsai.(14) Az után követés protokolljára nincs konszenzusajánlás, ezért intézetenként változó gyakorisággal és módszerekkel követik a betegeket. Ők 102 beteget vizsgáltak, akik 1995 és 1998 közt estek át gastrectomián. Közülük 49-en úgynevezett intenzív követés alá kerültek, ami fizikális vizsgálatból, tumor marker meghatározásból és CT vizsgálatból állt, azt legalább kétszer végezve évente. Endoszkópia rutinszerűen

nem szerepelt a protokollban. A másik 53 betegből álló csoporthoz viszonyítva a kiújulást szignifikánsan rövidebb idő alatt ismerték fel (11,5 hónap vs. 19 hónap) Ezek nagyobb részét (60%) a CT fedezte fel. A kiújulás korábbi felfedezése ellenére a túlélési adatok a két csoport közt nem mutattak szignifikáns eltérést. Arra a következtetésre jutottak, hogy a kontrollra elegendő a fizikális vizsgálat, és a beteg panaszai szerinti rendelt vizsgálatok, a sűrűn ismételt CT-nek nincs hatása a túlélésre.

A metasztatikus nyirokcsomók arányának jelentősége gyomorrákban

Az eltávolított nyirokcsomók száma több szempontból fontos a gyomorrák sebészetében, melyről már a korábbi években is beszámoltak. Idén kiemelt hangsúlyt kapott a metasztatikus nyirokcsomók arányának vizsgálata és ennek jelentősége

Egy olasz, multicentrikus tanulmány 1998 és 2001 közt 1853 betegnél vizsgálta a metasztatikus nyirokcsomó arány jelentőségét gyomorrák esetén. (15) A kuratív gastrectomia minden esetben nyirokcsomó disszekcióval is társult mely akár D1-2-3 is lehetett. A mintákat standardizált módon még a műtőben kipreparálták szövettani feldolgozásra. A metszeteket minden centrumban egy szövettanász vizsgálta. A stádium meghatározásra a TNM beosztást használták, az eltávolított nyirokcsomók száma alapján 2 csoportot hoztak létre. Az 1. csoportban az eltávolított nyirokcsomók száma 15-nél kevesebb, a második csoportban 15-nél több volt. A pozitív nyirokcsomó arányokat az összes nyirokcsomóhoz viszonyítva (NR) a következők szerint osztályozták: NR0=0%, NR1<10%, NR2<25%, NR3>25%. Az átlagos követési idő 45,5 hónap volt. Eredményeik szerint a TNM beosztást nagyban befolyásolta az eltávolított nyirokcsomók száma. Azonos stádiumban a kiterjesztettebb nyirokcsomó eltávolítás szignifikánsan jobb túléléssel társult az 1. csoportban, ami valószínűleg a stádium migráció következménye volt. (N0: 83% vs 74%, N1: 54% vs 44%, N2: 32% vs 14%) Ezzel szemben az NR osztályozásnál a két csoport ugyanolyan kategóriái közt nem volt szignifikáns eltérés. (NR1: 66,3% vs 61,2%, NR2: 46,8% vs 47,7%, NR3: 19% vs 28%) Egyébként ez eddig az egyetlen tanulmány, ahol nem standardizált lymphadenectomiákat hasonlítottak össze az NR beosztás szempontjából, és úgy tűnik, hogy ezt az osztályozást sokkal kevésbé befolyásolja az összes eltávolított nyirokcsomó száma. Jogosan adódik persze a kérdés, hogy hol van az az alsó határ a nyirokcsomók számában ameddig ez az állítás igaz. Erre eddig még nincsenek irodalmi adatok, de a szerzők szerint 10 alatti szám már biztosan nem elfogadható és jobb, ha a 16 nyirokcsomó eltávolításra kerül, ami a TNM beosztásnak is alapvető igénye.

Persiani és mtsai is a daganatos és ép nyirokcsomók arányának jelentőségét vizsgálták. (16) Ehhez 247 kuratív műtéten átesett beteg adatait elemezték, 1998 és 2005 közt. A pontos feldolgozáshoz egy sebész a műtét során preparálta ki és osztályozta a nyirokcsomókat. Átlagosan 30 nyirokcsomót távolítottak el (3-93) melyek közt 164 beteg esetében találtak metasztatikusokat. Ezekben a betegekben az átlagos áttétes nyirokcsomó szám 5 volt (1-62). A betegeket 3 szempontból osztályozták: a TNM szerint, ami csak az érintett nyirokcsomók számát veszi figyelembe, a japán gyomorrák klasszifikáció szerint, ami ezek anatómia elhelyezkedését is figyelembe veszi és az áttétes nyirokcsomó arány szerint (NR0=0%, NR1<20%, NR2>20%). A betegeket 36 hónapig követték átlagosan. Az 5 éves átlagos túlélés 53% volt, a nyirokcsomó áttéteseknél 40%, az áttétmenteseknél 78%. Ha a japán osztályozást használták, az n1 csoportban 57%, az n2-ben 24% az n3-ban 29% volt ugyanez. A TNM beosztás szerint az N1 kategória 58% az N2 19% az N3 9% öt éves túléléssel társult. Az áttétes nyirokcsomó arány szerint az NR1 csoportban 61%, az NR2-ben 19% volt az 5 éves túlélés. Bár a stádium és a túlélés mindhárom esetben jól korelált egymással, mégis a TNM és japán beosztás szerint nem volt szignifikáns különbség az N2-3 és n2-3 csoportok közt. Ha ezeket a csoportokat az NR rendszer szerint egyenként kategorizálták, már szignifikánsan elkülönülő alcsoportokat kaptak. Ha azt vizsgálták, hogy csak a D1 szintű nyirokcsomók elemzésével hány százalékban fordult volna elő stádium migráció, akkor az a japán beosztásnál 51%, a TNM szerintinél 19% míg az NR csoportban 11% lett volna. Megállapítják, hogy a metasztatikus nyirokcsomók arányának vizsgálata érzékeny, független prognosztikai

marker. Képes azonos TNM és JGCA csoportokon belül is alcsoportokat meghatározni, kevésbé érzékeny a nyirokcsomó disszekció kiterjesztettségére, kevesebb a stádium migráció, technikailag a legegyszerűbb, így általánosságban megbízhatóbb a másik két osztályozásnál.

Hasonló vizsgálatot végeztek el Celen és mtsai 164 kuratív műtéten átesett gyomorrákos betegnél, azzal a különbséggel, hogy az NR csoportokat másképp alakították ki: NR1<10%, NR2>10%. (17) Az eredmények gyakorlatilag az előző vizsgálatéval egyeznek meg, valamint hangsúlyozottan írnak a módszer megbízhatóságáról, reprodukálhatóságáról és egyszerűségéről.

Amire egyik cikk sem tér ki, hogy mi lenne a legjobb kategorizálás a metasztatikus nyirokcsomók arányát illetően (10%, 20%, 25%) és elég-e a 3 csoportot elkülöníteni, vagy 4-re van szükség. Feltehetően néhány évre lesz még szükség, hogy a megfelelő kategóriákat biztonsággal fel lehessen állítani.

A gyomorrák laparoszkópos sebészete

A laparoszkópos sebészet a gyomorrák műtéteinél töretlenül hódít tért főként a japán közlemények alapján. Egy retrospektív multicentrikus vizsgálatban Kitano és mtsai egy tíz éves periódus beteganyagát kívánták elemezni, 16 japán centrumban végzett 1294 műtét adatainak áttekintésével. (18) Minden esetben laparoszkóposan asszisztált műtét történt korai gyomorrák miatt, ahol a rekonstrukciós anastomosisok egy 5-7 cm-es minilaparotómián át készültek. 1195 esetben distalis, 54 esetben proximális 55 esetben pedig totális gastrectomia történt D1 vagy D2 nyirokcsomó disszekcióval. A műtéti idők átlaga 250 és 270 perc közt változott a három csoportban. A konverziós ráta 1,1% volt, főleg vérzés miatt. Műtét alatt 1,9%-ban észleltek szövődmenyt, nagyobb arányban a proximális resectiók esetén. A műtét utáni szövődmenyekben (12,9%) nem volt eltérés a csoportok közt. Kiújulást a 36 hónapos átlagos követési idő során 12 esetben észleltek, ezek mind már a submucosát is érintő daganatok voltak. A kiújulások nem voltak összefüggésbe hozhatók semmilyen műtéti jellemzővel. Az 5 éves betegségmentes túlélés IA, IB, és II stádiumban 99,8%, 98,7% és 85,7% voltak. A cikk alapján a japán intézetekben korai gyomorrák miatt végzett laparoszkópos resectiók eredménye hasonló a nyitott műtétekéhez mind a radikalitás, mind a túlélési jellemzők tekintetében. A műtéti idő valamennyivel hosszabb a más cikkekben jelentettekénél (30-60 perc), de ebben a tanulmányban saját összehasonlító csoport hagyományos technikával nem volt.

Szintén a laparoszkópos megoldás előnyeit kívánták vizsgálni Kawamura és mtsai, korai gyomorrák esetén végzett distalis gastrectomia esetén. (19) Ehhez 87 laparoszkópos, és 101 nyitott műtét adatait hasonlították össze. A műtéti technikát minden résztvevő intézetben videó demonstrációs oktatással egységesítették. A betegek demográfia adatai és preoperatív jellemzői nem különböztek. Nem volt szignifikáns eltérés a műtéti időkből (274 perc vs 280 perc), az eltávolított nyirokcsomók számában (43 vs 45) és a patológia stádiumban. Szignifikánsan kevesebb volt a vérvesztés a laparoszkópos műtét során (240 vs 108 ml). A posztoperatív paraméterek (hőmérséklet vérnyomás, pulzus) közvetlenül a műtét után nem különböztek szignifikánsan, viszont a laparoszkópos csoportban szignifikánsan hamarabb normalizálódtak, a 3. 4. postoperatív napra. A hematológia paraméterek is hasonlóan változtak. A tápláltsági szintet jelző szérumból fehérjék a laparoszkópos csoportban kevésbé csökkentek, és végig magasabb értékeket mutattak. Posztoperatív szövődmeny a hagyományos csoportban volt több (18,8% vs 5,7%), halálozás egyik csoportban sem volt. Megállapítják, hogy a laparoszkópos gyomor resectio korai gyomorrák esetén (I. és II stádium) semmilyen szempontból sem alacsonyabb minőségű beavatkozás a hagyományosnál, sőt számos tekintetben előnyösebb. Az egyetlen hátránya hogy megfelelő gyakorlat és ügyesség kell a jó eredmények produkálásához. A legfőbb paraméterek természetesen a túlélési mutatók lesznek, de ehhez még viszonylag kis idő telt el a módszer szélesebb körű térhódítása óta, és eddig nem indult ennek a vizsgálatát célzó randomizált tanulmány. Másik kérdés, hogy előrehaladott rák esetén, kiterjesztettebb resectiók végzésekor is ugyanilyen jó mutatókkal alkalmazható-e a technika.

A laparoszkópos gyomor resectiót technikai könnyebbsége miatt főként a distalis gyomor resectiókban használják. Tanimura és mtsai viszont nagy esetszámú közleményt jelentettek meg proximális gyomor tumorok miatt végzett laparoszkópos műtétjeikről.(20) 1998 és 2006 közt 539 esetben végeztek laparoszkópos gyomor resectiót, ezek közt 110 eset volt proximális elhelyezkedésű rák. Csak T1-2 és a képalkotókkal N0-nak tűnő eseteket szelektáltak. 30 betegnél T1-es, 42-nél T2-es tumor volt a mind a felső mind a középső harmadban, így totális gastrectomiát végeztek D1 vagy D2 szintű lymphadenectomiával. 32 felső harmadi T1-es elváltozás esetén proximális gyomor resectio D1 disszekcióval, 4 felsőharmadi T2-es daganat esetén ugyancsak proximális resectio de D2 szintű nyirokcsomó eltávolítással történt. Az átlagos műtéti idő 247 perc volt a részleges resectió, és 285 perc a totalis gastrectomiás csoportban. Szövődményük 3 esetben kisebb varratelégztelenség és 1 esetben pancreatitis volt, melyek reoperációt nem igényeltek. Az átlagosan 2,5 éves utánkövetés alatt 1 betegnél alakult ki recidíva, májjáttét formájában.

A közlemény figyelemreméltó esetszám mellett igen jó eredményeket közöl, mely felhívja a figyelmet arra, hogy gyakorlott kézben teljesen elfogadható módszer a laparoszkópos gyomorsebészet bármilyen tumor lokalizáció mellett, természetesen ebben az esetben is kizárólag korai karcinómákról volt szó.

A minimálisan invazív gyomorrák sebészet aktuálisa helyzetét foglalják össze Shehzad és mtsai, az irodalmi adatok áttekintésével.(21) Minden legalább 20 beteget közlő angol nyelvű cikket elemeztek, melyeket Internet alapú orvosi kereső programokkal találtak 1990 és 2006 közt. Minden típusú minimálisan invazív műtéti eljárást részleteznek, a laparoszkópos ekresectiot, az laparoszkópos intragastricus mucosa resectiót, a tisztán laparoszkópos, a laparoszkóposan asszisztált és a kézzel asszisztált laparoszkópos resectiókat külön tárgyalva. A közleményeket is csoportosítva taglalják, a prospektív, a retrospektív összehasonlító és randomizált fajtákat külön részletezve, melyek végén konklúziót és ajánlásokat fogalmaznak meg. Ezek alapján a laparoszkópos gyomorrák sebészet egy még fejlődő, de biztonságos és jól alkalmazható eljárás. A tanulási görbe meredek, ezért csak olyan tapasztalt felső gastrointestinális sebészeknek ajánlható, akik a haladó laparoszkópiában is járatosak. Onkológiai szempontból a radikalitás és nyirokcsomó disszekció minősége megfelelő, bár időigénye a nyitott módszernél jelentősebb. A laparoszkópos sebészet általános előnyei (rövidebb felépülési idő, a bélmozgás gyorsabb visszatérése, kisebb fájdalom, jobb kozmetikai eredmény stb.) itt is biztosítottak. Az elérhető közlemények döntően a korai gyomorrákra vonatkoznak. Az előrehaladott rák esetén a laparoszkópia hasonló előnyei még nem igazoltak. A közölt esetszámok nem túl nagyok, így jelentős konklúziók főként a túlélésre vonatkoztatva nehezen igazolhatók. Mivel ezek statisztikai ereje nem elegendő, hogy a laparoszkópos technika standard eljárássá váljon, szükség van még további multicentrikus randomizált vizsgálatokra. A laparoszkópos módszer költséghatékonysága egy további összetevő, melyet még szintén nem vizsgáltak megfelelően, tehát erre is szükség van.

Palliatív beavatkozások előrehaladott gyomorrákban

Régóta vitatott, hogy az előrehaladott gyomorrákban érdemes-e palliatív műtétet végezni akár válogatott beteganyagon is, vagy a kemoterápia ajánlható inkább minden esetben. Lin és mtsai a műtéti palliáció és a kemoterápia, illetve a kettő kombinációjának túlélésre kifejtett hatását vizsgálták IV. stádiumú gyomorrákos betegek esetén.(22) Vizsgálatukat 389 betegen végezték 62 éves átlagos életkorral, akiket 1994 és 2001 közt T4N1-3 vagy M1 kategóriájú gyomorrák miatt kezeltek. Közülük 183 (47%) betegnél palliatív resectiót végeztek (totális vagy subtotalis gastrectomiát, plusz többszervi resectiót, peritonectomiát), 206 esetben, pedig bypass vagy csak exploratio történt. A műtéti halálozás 1% alatt volt, ami megdöbbentően kevés. Kemoterápiát műtét nélkül vagy utána 184 beteg kapott (intravénás, intraperitoneális vagy orális 5-FU alapú kezelést), az operált és nem operált csoportok közt közel egyenlő arányban. A műtét típusát mindig individuálisan határozták meg a tumor kiterjedtségétől és a beteg állapotától függően. A resecált betegek 1-3-5 éves átlagos túlélése 80%-20%-6% volt, akik közülük kemoterápiát is kaptak azoknál a túlélés rendre 85%-32%-9% volt. Az irresecabilis betegek 1 éves túlélése 33% volt, 3 éves túlélés nem volt. Akiknek máj áttéte volt azoknak csak 1 éves túlélése

volt, ezen belül szignifikáns különbséget az operált és kemoterápiát kapott csoportok közt nem találtak. Ez a két csoport tovább élt, mint a semmilyen palliációval nem kezelt csoport, de ez nem randomizált vizsgálat volt, és nyilván a kevésbé előrehaladott esetek kerültek a kezelt csoportba. A peritoneális áttét esetén az 1-2-3 éves túlélés is szignifikánsan jobb volt az operált csoportban 70%-38%-12% mint a nem operáltban 15%-6%-0% viszont a kemoterápia szintén szignifikánsan javított az eredményeken 53%-33%-14% vs. 32%-11%-0%. Ha az N3 nyirokcsomó pozitív eseteket izoláltan elemezték, a műtėti csoport az 1. és 2. évben jobb túlélést mutatott de ez a 3. és 4. évre megszűnt. A kemoterápiának nem volt ilyen hatása. Konklúziójuk szerint jó állapotú betegeken érdemes a palliatív resectiót megkísérlni, és elvégezni és csak a soliter máj metasztázist is eltávolítani, majd kemoterápiát alkalmazni, mert a betegek ugyan nem gyógyulnak meg, de akár évekkal is tovább élhetnek, mint a nem kezelt esetek.

A cikket másképp is lehet értelmezni, hiszen a kemoterápiát kapott csoport a nem kezelthez képest is jobb túlélési eredményeket mutatott. Ezért érdemes lett volna részletezni a resectált és kemoterápiát kapott csoportokat külön is, mert az ismertetett adatokból az is következhetne, hogy a kemoterápia a műtéthez közelítő eredményt produkálhat.

Ugyanezt a kérdést feszegetik Sarella mtsai., akik nyugati beteganyagon vizsgálták a gyomor resectio jogosultságát távoli metasztázissal járó gyomorrák esetében. (23) Laparoszkópiával vagy CT-vel igazolt M1 betegség miatt 67 esetet követtek (80%-ban peritoneális áttét volt kimutatható). Az esetek 67%-ban alkalmaztak kemoterápiát. 14 esetben volt szükség invazív beavatkozásra, obstrukció, perforáció vagy vérzés miatt. 9 alkalommal került sor laparotómiára, de resectiót egy esetben sem végeztek. Mortalitásuk a beavatkozások kapcsán nem volt. Az átlagos túlélés 7 hónap volt, hosszabb túlélést a jó általános állapot, a kizárólag peritoneális propagáció, a kemoterápia adása és az alacsony tumor grádus valószínűsített. Saját non-kuratív resectión átesett betegeikkel összehasonlítva nem találtak túlélésbeli különbséget a konzervatíván kezelt csoporthoz viszonyítva. A cikk mondandója elsődlegesen a carcinosisban szenvedő betegekre vonatkozatható, hiszen ezek alkották az anyaguk nagy részét. Valóban, ezekben az esetekben a túlélésre esetleg csak a kiterjesztett peritonectomy, intraperitoneális kemoterápiával kombinálva gyakorolhat pozitív hatást az irodalom alapján, gastrectomia nem. Ilyen típusú műtéteket, pedig leginkább a távol-keleti centrumokban végeznek, nyugaton alig.

A gyomor kimeneti obstrukciók kezelésére az utóbbi években a stentek egyre népszerűbbé válnak. Ennek oka a viszonylag alacsony mortalitási és morbiditási komplikációk, melyek a leromlott állapotú betegek műtétjénél jelentős hányadot is elérhetnek. Jeurnik és mtsai irodalmi áttekintéssel próbálták összehasonlíttani a stenttel és a műtéttel végzett palliáció eredményeit. (24) Internetes orvosi adatbázis kereséssel 44 olyan közleményt azonosítottak, mely elemzésre alkalmas adatokat tartalmazott. Mindössze 2 volt randomizált, 6 összehasonlító prospektív vagy retrospektív, és a többség csak az egyik módszert értékelte önállóan. Végül 1046 stenttel és 297 műtéttel kezelt beteg adatait elemezték. Technikailag a stent felhelyezés 96%-ban volt sikeres, a műtét 99%-ban. A klinikai sikeresség a stentelés után magasabb arányban volt észlelhető, 89% vs 72%. Korai komplikáció stentelés után főként a migráció és a diszfunkció, a késői komplikáció főként a migráció és obstrukció voltak. A műtét utáni komplikáció nem szignifikáns módon valamennyivel kevesebb volt, a koraiak közül a vérzés és varratelégeltenség, a későbbiek közül a láz és a diszfunkció domináltak. A beavatkozás után a stentelt betegek fele annyi időt töltöttek a kórházban (7nap vs 13 nap). Az átlagos túlélés stentelés után 105 nap, műtét után 164 nap volt. A költségek az első beavatkozásra stenteléskor 10 ezer dollár alatt, műtétnél 10 és 28 ezer dollár közt mozogtak. Ismételt beavatkozásra szignifikánsan többször volt szükség stentelés után (18% vs 1%). Ebből a tanulmányból azt a következtetést vonják le, hogy a stentelés technikailag és klinikailag is alkalmas a gyomor kimeneti obstrukciók palliatív kezelésére, viszonylag kis megterheléssel, rövid kórházi tartózkodással. Hosszútávon viszont több a komplikáció, leginkább a tumor növekedés miatti elzáródás a hálós szerkezetű, és a migráció a műanyaggal bevont stentek esetén. Így a kedvezőbb korai eredményekre tekintettel a stentelést a várhatóan rövid életkilátású betegeknél javasolják mint a pancreas rák, gyomorrák vagy lassabb proliferációs aktivitású daganat esetén a nagyobb perioperatív mortalitás és morbiditás ellenére továbbra is a műtét ajánlott.

Az előrehaladott gyomor GIST kezelése

Hasegawa és mtsai azt vizsgálták, hogy az imatinibbel kezelt, de arra rezisztenssé vált előrehaladott GIST esetén van-e értelme sebészi beavatkozásnak.(25) Tizenhat beteget követtek, akiknél korábbi műtéti beavatkozás után melyet imatinib terápia követett, vagy primeren imatinibbel történt sikeres kezelés után, ismételt progresszió mutatkozott. A progresszióig eltelt idő átlagosan 24,1 hónap volt. A progressziót CT, MRI vagy PET vizsgálattal igazolták. A műtét során teljes eltávolításra törekedtek, mely a máj, a peritoneális szórások illetve a kiújult primer GIST eltávolítását jelentette. Teljes eltávolítás 7 esetben volt lehetséges, ezeknél a betegeknél hosszabb idő telt el a progresszióig. A variancia analízis során a primer GIST lokalizációja (gyomor), a kiújulások száma ($1,6 \pm 0,8$) és a tumor mérete ($<3,5 \text{ cm} \pm 1,2 \text{ cm}$) volt biztató prognosztikai jel. A 16 betegből 5 recidíva mentes és 11-nél észleltek újabb progressziót átlagosan 5,5 hónap múlva. Az 1 éves túlélés 100% volt, a 2 éves 75%. Megállapítják, hogy az imatinib kezelés az előrehaladott esetek túlélését is javítani tudja, de a gyógyszer rezisztencia nagy százalékban kialakul. Az imatinib kezelés mellett a beteg általános állapota és teherbíró képessége jó. Ezekben az esetekben akkor van értelme ismételt műtétnek válogatott esetben, ha a korábbi GIST a gyomorból indult ki és a kiújulások száma és mérete is kicsi. A műtét után lesz majd létjogosultsága a kipróbálás alatt álló újabb generációjú tirozin kináz inhibitoroknak, ha a kiújult betegség ezekre nem rezisztens.

Hasonló kérdést feszegetnek Gronchi és mtsai, akik előrehaladott stádiumú vagy áttétes GIST-ben szenvedő betegeiket imatinib terápia után operálták reziduális betegség miatt.(26) Előrehaladott vagy metasztatikus GIST diagnózissal 159 beteget kezeltek 2001 és 2005 közt imatinibbel. A műtéti indikációt egy sarcoma board állította fel, 3 havonta végzett stagingek alapján. Összesen 38 beteget (24%) tartottak alkalmasnak műtetre, őket 3 csoportra osztották: responderek, akinél teljes/részes remisszió, vagy stabil állapot mutatkozott (27 eset), progresszív betegség igazolódott (8 eset) és akinél az imatinib kezelés utáni tumor redukció a sebészi eljárást módosította (3 eset). A responder csoportban átlagosan 17 hónapos gyógyszeres kezelés után történt műtét, mely során 3 esetben nem tudtak makroszkóposan teljes resectiót végezni. Az utánkövetés átlagosan 29 hónap volt, az 1 és 2 éves progresszió mentes túlélés pedig 96% és 69% . Három esetben nem tudták folytatni az imatinib kezelést műtét után, közülük kettőnél újult ki a betegség. A 24 továbbkezelt közül, pedig 4 esetben észleltek recidívát. A második csoportban, ahol progresszív betegséget találtak átlagosan 21 hónapig történt gyógyszeres kezelés a műtét előtt. Négy esetben tudtak ugyan makroszkóposan teljes resectiót végezni, de aztán nem volt egyetlen progresszió mentes esetük sem. A 3. csoportban mindhárom beteget sikeresen resecálták teljes tumor eltávolítást végezve.

Konklúziójuk az, hogy a respondereket ugyan többnyire sikeresen lehet operálni, azonban ezeknél a műtét után mindenképp folytatni kell az imatinib kezelést, mert ennek elhagyása után a betegség gyorsan kiújul. Hogy az így állandónak tekintett imatinib kezelés mellett a műtét maga befolyásolja-e a hosszú távú túlélést, azt csak egy prospektív vizsgálat dönthetné el. A progresszív betegségben szenvedők a műtéttől csak limitált előnyt várhatnak, ezekben az esetekben az imatinib rezisztencia miatt egy újabb generációjú gyógyszertől lehet eredményt várni.

Egyébként komplett patológiai remissziót egy esetben sem igazoltak, és teljes tumor resectiót a peritoneális és májáttétes esetekben sem lehetett elérni. Így másokkal ellentétben nem lehet kijelenteni, hogy az előrehaladott GIST esetén a sebészi beavatkozásnak hatása van, mert a responderek egyébként is javulnak a gyógyszeres kezelésre, a non-responderek műtétjeinek eredményessége, pedig csekély.

Az GIST laparoszkópos resectiójának jogosultsága továbbra sem eldöntött kérdés, habár kis esetszámokkal egyre több közlemény számol be jó eredményekről. A 2004-es GIST konszenzus konferencián a 2cm-es tumor nagyságot jelelték meg a laparoszkópos műtéti indikáció felső határának. Nishimura és mtsai 67 esetben végzett gyomor GIST miatti műtétjüket elemzik, melyek közül 39 laparoszkópos, 28 pedig nyitott technikával történt 1993 és 2004 közt. (27) A két csoport közt nem volt szignifikáns különbség a demográfiai adatok, a tumor elhelyezkedés, a tumor rizikó besorolás és

a méret közt sem, bár arra törekedtek, hogy a laparoszkópos csoportba 5 cm alatti daganatok kerüljenek, de ez az adatokból nem látszik / átlagos tumor méret LAP: 3,8 cm (0,8-7,3cm) és NYÍLT:4,2 cm (2-7cm)/. A laparoszkópos csoportban 12 csak laparoszkópos, 17 laparoszkóppal asszisztált és 10 intragastricus laparoszkópos műtét történt. Konverzióra 1 esetben volt szükség egy kövér betegnél. A tumor eltávolítás 3 esetben nem volt tökéletes, ezeket enucleationak nevezték. A nyitott csoportban 3 teljes és 25 részleges gyomor eltávolítás történt, enucleatiót 6 esetben igazolt a szövettan. Az átlagos, 26 hónapos utánkövetés alatt 5 esetben alakult ki recidíva. Ebből 3 azokban az esetekben történt, ahol csak enucleatio volt, itt helyi és peritoneális góc keletkezett, a 2 másik esetben máj és helyi recidíva igazolódott.

A laparoszkópos műtét előnyét csak a gyorsabb felépülésben és jobb kozmetika eredményben látják. A laparoszkóppal még jól eltávolítható tumor méretet felső limitjét 5 cm-nek gondolják, és nem javasolják a technikát ennél nagyobb méret, magas rizikójú GIST illetve ruptura veszélyes elhelyezkedés esetén. Ha nem teljes az eltávolítás, akkor a kiújulás esélye nagy, de ez nyitott műtétnél is előfordulhat. Mindazonáltal a laparoszkópos technikának a gyomor GIST eltávolítására mindenképp választási opciónak kell lennie a kezelési stratégiában.

Varia

Érdekes vizsgálatról számolnak be Jenkins és mtsai, akik felmérték, hogy azok közt akiket 1965 és 1983 közt fekélybetegség miatt műtéttel kezeltek, milyen rosszindulatú betegség fordult elő gyakrabban. (28) Összesen 1992 műtött beteget találtak, a férfiak száma 3,8-szer volt több a nőknél. Az átlagos követési idő 26 év volt. A domináns műtét a fekélybetegség miatt a vagotómia valamely formája volt, majdnem 80%-ban, ebből a vagotómia és drainage 67%-ot tett ki. Az egyéb módon kezelt csoportok létszáma nem volt akkora, hogy megfelelően alátámasztott következtetéseket lehessen levonni, ez a csoport viszont módot ad ezekre. A kapott eredményeket a Glasgow környéki lakosság, általános rák előfordulási adathalmazával hasonlították össze. Ehhez képest a vagotomizált peptikus fekélyes betegek közt szignifikánsan magasabb volt a bronchus, a gége és gyomorrák előfordulása. Az előbbi kettőért nagy valószínűséggel a fekélyesek közt regisztrált magas dohányzási arány tehető felelőssé, mely a 83% volt a fekélybetegség miatti kezelés idején. Természetesen a dohányzási szokások alakulását nem tudták követni, mindenesetre igaz, hogy a fekélybetegség és a dohányzás valamint a dohányzás és légúti rák közt összefüggés áll fenn, így a fekélybetegség áttételesen összefügghet a gége és bronchus rákkal is. A dohányzás és a gyomorrák közti összefüggés már nem ennyire biztos, ráadásul egyéb gyakori emésztőszervi rákok nem fordultak az átlagosnál nagyobb arányban. Nem volt magasabb a colorectális rák incidenciája sem, bár néhány korábbi tanulmány erre utaló adatokat közölt, arra a közölt adatra alapozva, hogy a keringő gastrin szint emelkedése a colorectális és pancreas rák sejtekre stimuláló hatást fejt ki. A vagotómia és a gyomorrák közti összefüggést megalapozhatja a fekélybetegség és gyomorrák közös rizikótényezője, a *Helicobacter pylori* fertőzöttség is. Az eradikáció a vizsgált periódusban nem volt standard, így valószínű, hogy a fekélyesek nagy része a műtét után is hordozó maradt. A cikk írói szerint viszont ennek nem biztos, hogy jelentősége van, mert a vagotómia utáni achlorhidriás gyomorban a *H. pylori* nélkül is atrophias gastritis alakulhat ki, ami a rák rizikója, és bakteriális fertőzöttséghez hasonló módon segíti a malignoma kifejlődését. Az, hogy több évtizedes savhiányos állapot – magasabb gastrin szinttel – emeli a gyomorrák kockázatát, ismét arra irányíthatja a figyelmet, hogy a krónikus sav secretió gátlásban részesülőknél fokozott kockázattal kell szembenézniük a gyomorrák tekintetében, ezért rendszeres gondozást igényelnek.

Egy régi dogma fenntarthatóságát kérdőjelezi meg Carrare és mtsai. (29) A nasogastricus szonda rutinszerű alkalmazása annak 1921-es bevezetése óta, a postoperatív ileus, hányás, hányinger és a regurgitáció okozta légúti komplikációk megelőzésére világszerte elterjedt. Néhány éve már megindult egy folyamat, mely ezt a rutint megkérdőjelezte főként a nőgyógyászati és vastagbél műtéteket illetően. A gyomorsebészetben a NG szondát az anastomosis tehermentesítése és az insufficiencia megelőzése céljából javasolták, rendszerint néhány napig a műtét után. Távol-keleti vizsgálatok már

leírták, hogy erre a célra a módszer nem hatásos. Európai prospektív randomizált vizsgálat ilyen irányban eddig nem történt. Most 84 beteget randomizáltak 1995 és 2002 közt részleges vagy teljes gyomoreltávolítás után néhány napig tartó intraluminális szonda viselésére vagy ennek mellőzésére. A műtét alatt minden betegbe 14 vagy 16 Ch-es szondát vezettek, melyet az ébresztés után a randomizáció szerint eltávolítottak, vagy bennhagytak. A szondázott csoportból a szelek vagy széklet indulását követően vették ki a draint, 6 óra múlva ihattak, majd fokozatosan építették fel a diétát. A nem szondázott csoportban a szelek vagy széklet távozását követően kezdték a folyadék itatását majd a diéta felépítését. A klinikai képtől függően döntöttek a szonda behelyezéséről vagy visszahelyezéséről. A két csoport között nem volt eltérés demográfiai jellemzőkben. A nem szondázott csoportba 41 beteg került, ahol a posztoperatív ileus szignifikánsan rövidebb ideig tartott, kevesebb infúzióra volt szükség és a táplálást is hamarabb lehetett kezdeni. A hányás vagy hányinger a nem szondázott csoportban volt több (29% vs 21%), viszont a szondázott csoport 73%-ban közepes vagy súlyos diszkomfortot, orrfájdalmat okozott a szonda, mely miatt azt 3 alkalommal soron kívül el kellett távolítani. A szövődményekben szignifikáns eltérést nem találtak. A komplikációkat elemezve a nem szondázott csoportban 5 alkalommal volt szükség a szonda későbbi behelyezésére subileus miatt, míg a másik csoportban a már eltávolított szondát 3 esetben kellett visszahelyezni hasonló okok miatt. A szondázott csoportban egy beteg halt meg varrat insufficiencia miatt, a nem szondázottban 1 beteg szintén varrat insufficiencia, egy pedig súlyos pancreatitis miatt halálozott el. Egyébként a varrat insufficiencia a szondázott csoportban kicsit többször fordult elő mint a nem szondázottban (3 eset vs 2 eset). Megállapítják, hogy az elektív, standard lefolyású gyomorműtétek után az intraluminális tehermentesítésnek nincs értelme. Annak ellenére, hogy a nyirokcsomó disszekció során számos vegetatív ideg kiirtásra kerül, a bélműködés szondázás nélkül szignifikánsan hamarabb rendeződik, és ez kihatással van az ápolási időre és ezzel a költségekre is. A kórlefolyást hátrányosan befolyásoló körülményt nem találtak, viszont a szonda jelentős szubjektív kellemetlenséget okozott, a naponta rajta lebocsátott béltartalom átlagosan kevesebb volt 50 ml-nél. Ráadásul más tanulmányokból már ismert, hogy az elhúzódó szondázás a felső és alsó légúti szövődeményeket nem hogy csökkentené, de fokozza. (reflux, aspiráció, pneumónia, otitis, sinusitis stb.) Ezért a hasonló eredménnyel zárult távol-keleti vizsgálatokkal egyetértve csak speciálisan, egyedileg mérlegelt esetekben tanácsos a nasoenterális draint tartósan bennhagyni.

A gyomorsebészet éves anyagának nagyobbik részét továbbra is a morbid obesitas különféle műtéti megoldásainak irodalma teszik ki. Ebben a korábbi évekhez képest lényeges változás nem észlelhető. Magyarországon a bariátriai sebészet csak 3 helyen zajlik, ezért széles érdeklődésre a téma nem tart pillanatnyilag számot. Mivel e helyeken az állítható gyomorgyűrű az alkalmazott műtéti típus ehhez kapcsolódóan egy nagy esetszámú cikk azért mindenképp érdemesnek tartható ismertetésre. Pillanatnyilag ez a legnagyobb számú azonos helyen és módszerrel végzett gyomorgyűrűs széria. Mizrahi és mtsai 1997 és 2003 közt 2800 morbid obes beteget kezeltek műtétilag, gyomorgyűrű beültetéssel.⁽³⁰⁾ Az esetek közt 155 olyan is szerepelt, aki korábban más típusú sikertelen bariátriai műtéten esett át. 84 esetben fiatalkorúaknak ültették be a gyűrűt, 16,4 év átlagos életkorral és 42-es átlagos BMI-vel. A többi beteg átlagos kora 38 év, BMI-je 44-es volt. A tünetet okozó epekövességet nem egyidejűleg, hanem a gyomorgyűrű beültetése előtt 4-6 héttel külön ülésben távolították el, feltehetően a fertőzőes komplikációk megelőzésére. A Veress tűt rutinszerűen a bal felső quadránsba helyezték be, ezt tartják a hasüreg legkisebb kockázatú punkciós helyének. A gyűrű retrogastricus pozicionálására mindig a pars flaccida technikát használták, mely közvetlenül a cardia alá vezeti a gyűrűt a bursát kikerülve. A töltő szelencét a sternum distalis harmada fölé rögzítették. A műtéti szám és tapasztalat növekedésével elhagyták a kalibráló ballon használatát, és a gyűrű körüli mandzsettaképzést, gastrogastricus öltésekkel. Az összes műtétet azonos team végezte. Az átlagos műtéti idő 32 perc volt (15-90 perc, ami meglepően rövid). 3 esetben (0,1%) nem tudták a gyűrűt beültetni, 1 cirrhotikus betegnél és 2 nagy hiatus herniával rendelkező betegnél. Konverzióra 5 betegnél volt szükség (0,17%), 3 vérzés és 2 cardia sérülés miatt. A morbiditási arány 10% volt. Gyomorperforáció 0,17%-ban történt, kettőt csak a műtét másnapján fedeztek fel. A gyűrű 8%-ban csúszott el, főleg a beültetés utáni első két év

alatt. Ezeket az eseteket reoperálták, és a gyűrűt teljesen új csatornába helyezve repozicionálták. Gyűrű penetráció a gyomorba 0,45%-ban fordult elő, mindegyik esetben alkalmazták a gyűrűt körbeölelő gyomormandzsettát, melyet később rutinszerűen elhagytak. (feltételezték, hogy az öltések mentén kialakult gyulladás volt a penetráció kiinduló pontja) 3 esetben a gyűrű elszakadt, 1 esetben a töltővezeték eltömődött. A gyűrűt 5 esetben kellett eltávolítani a beteg kérésére. A töltőszelence 1,2%-ban elfordult vagy elvándorolt, melyet helyi érzéstelenítésben repozicionáltak. Halálozás 1 esetben fordult elő, 8 nappal a műtét után a már otthonában lévő betegnél masszív tüdőembólia lépett fel. Összegzőként a minél kevesebb dissectio és szöveti trauma jelentőségét hangsúlyozzák. Így kevesebb lesz a bevérzés, fertőzés, gyulladás lehetősége, a gyűrű a legszűkebb csatornába kerül, így a reoperáció esetén is barátságosabb a gyűrű környezete. Ha a gyűrű elmozdul, minden esetben új helyre történő visszahelyezés javasolt, mert a régi helyen végzett igazítás után a kiújulás és a szövődmények aránya is jelentős.

A távol-keleti szűrési rendszernek köszönhetően a gyomorrákok felfedezéskori stádiuma 60%-ban korai, ezért az 5 éves túlélési arány is 90% környékén mozog. Ilyen jelentős gyógyult beteg mellett, a hosszú távú életminőségi mutatók is előtérbe kerülnek az onkológiai szempontok mellett. Japánban a fő rekonstrukciós típus részleges gyomoreltávolítás után a Billroth I szerinti anastomosis. A nyugati rekonstrukció ezzel szemben a Roux-en-Y típusú megoldást preferálja. Nunobe és mtsai az első hosszú távú, nagy esetszámú felméréséről számolnak be, mely során saját Billroth I és Roux-en-Y módszerrel végzett rekonstrukcióikat hasonlították össze. (31) 1993 és 1999 közt 652 esetben végeztek részleges gyomorcsonkolást. Közülük 229 Billroth I és 214 Roux-en-Y módszerrel helyreállított esetet követtek. Az első két évben 6 havonta majd évente történt klinikai és labor ellenőrzés, endoszkópiát is beleértve. Az életminőséget 36 pontos kérdőívvel vizsgálták. Eredményeik szerint a Billroth I típusú műtét után több volt a gastritis, a reflux esophagitis, a lassult gyomorürülés, és szignifikánsan több a felhasi diszkomfort és a "heartburn". A követés alatt jelentkezett epekövesség viszont a Roux-en-Y csoportban volt magasabb arányú. Az irodalomban néhol felmerülő Roux-kacs pangást nem észlelték. Megállapítják tehát, hogy a Roux kacs annak ellenére, hogy a duodenumot kikapcsolja az emésztési útból, kevesebb klinikai és szubjektív tünetet okoz, mint a technikailag egyszerűbb Billroth I típus. Utóbbi a pylorus funkció kiesése miatt a duodeno-gastro-esophageális refluxra is hajlamosít, mely potenciálisan az adenocarcinoma kialakulásának veszélyét is magában rejti. Utóbbi igazolására pillanatnyilag azonban nincs még elegendő bizonyíték.

A gyomor resectio utáni varrat elégtelenség kimutatására a kontrasztanyag nyelési röntgen vizsgálat a rutin eljárás. Ennek szenzitivitását vizsgálták Tonouchi és mtsai 331 gyomorrákkal operált betegük esetében. (32) Varrat elégtelenség 5%-ban fordult elő. Megállapították, hogy a varrat insufficienciát a vízdékony kontrasztanyag ismételt nyelése is csak 53%-ban mutatta ki, ezért a vizsgálat rutinszerű alkalmazását saját intézetükben újragondolják, természetesen a vizsgálat értékét azért nem kérdőjelezzik meg. Ahol a röntgenvizsgálat nem volt pozitív, a klinikai jelek minden esetben alátámasztották a későbbiekben CT-vel, drainálással igazolt gyanút. Felhívják a figyelmet a vizsgálat alacsony szenzitivitására, és javasolják, hogy az ismételt nyelési röntgent a klinikailag gyanús esetekben már híg báriummal végezzék, vagy helyette inkább CT vizsgálat történjen, melyen a tályog jelenléte illetve annak drainálása bizonyítja a varratelégtelenséget.

Egy régóta ismert, de ritkán emlegetett és alkalmazott technikát ismertetnek Isik és mtsai a duodenum csonk elégtelenség kezelésére. Ennek gyakorisága 1-3% közt mozog az irodalomban, de mortalitása korábbi 50%-ról 12% körülre csökkenve még mindig nagy arányt képvisel. (33) A szerzők 1998 és 2006 közt 31 esetben észleltek primeren nem zárható vagy varratelégtelenséget mutató duodenum csonkot. Ezek komplikált ulcus betegség, lőtt hasi sérülés, vagy a duodenumra is terjedő distalis gyomorrák műtétjeinél jelentkeztek. A csonk zárásakor egy 22 Ch-es Pezzer katétert alkalmaztak, melynek nyílásait maguk megnagyobbították. Ezt 4-5 cm mélyen bevezetve egy felszívódó dohányzacskó öltéssel fixálták, majd a dohányzacskó öltést süllyesztették. Egy jó vérellátású cseplész részlettel a

katéter köré a duodenumra egy mandzsettát formáltak, majd a katétert a hasfalón át a bordaív mentén kivezették úgy, hogy a nyílás lehetőleg a duodenum csonk síkja alatt legyen, és a katéter ne feszüljön. A csonk mellé még egy zárt szívó draint fektettek. A katéteren a 7. posztoperatív napig távozott nagyobb mennyiségű duodenum nedv, mely aztán spontán csökkent. A katétert legalább 21 napig bennhagyták, kihúzása előtt kontrasztanyagot feltöltéssel ellenőrizték, hogy van-e mellette kilépés. Ha Kehr csövet is alkalmaztak epeúti drainage-ra azt néhány nappal később húzták ki. A mellette fekvő külső draint pedig újabb pár nap múltával távolították el. Ha a draineik helyén váladékozás kezdődött, az néhány nap alatt mindig spontán szűnt. Primeren 15 esetben alkalmazták a módszert, a többi esetben reoperáció során. Ezután 1 esetben észleltek ismételt csonk elégtelenséget, mely aztán spontán szűnt a drainálás mellett a 9. napon. Mortalitásuk 2 esetben volt, 1 szívinfarktus és 1 szepszis miatt, utóbbi egy lövéses sérülés utáni többszörös reoperációt követően. A betegek követése során 1 esetben észleltek subhepatikus folyadék gyülemet, mely UH vezérelt drainage után gyógyult. Fontosnak tartják, hogy a Pezzer katéter se túl nagy, se túl kicsi ne legyen, hogy a külső drain amylase tartalmát rendszeresen ellenőrizzük a katéter melletti szivárgás mértékének követésére, hogy elég időt hagyjunk a katéter körüli hegesedés kialakulására, és hogy a kontrasztanyagot feltöltésen le legyen kimutatható sipoly.

Nem szorosan a gyomorsebészethez tartozik, azonban a gyomrot is érintő vonatkozásai miatt meg kell említeni a minimálisan invazív sebészet új ágazatát, a NOTES-ot. Az elnevezés a Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery-ből ered. Arról van szó, hogy a természetes testnyílásokat felhasználva, azokon át üreges szervbe jutva és azok falát megnyitva intraabdominális beavatkozásokat lehet végezni. Az eddig így elvégzett beavatkozások sora már hosszú: állatokon peritoneoscopy, appendectomy, tuba ligáció, GEA, splenectomy, cholecystectomy, nephrectomy, sigmabél resectio, emberen peritoneoscopy, appendectomy, PEG visszahelyezés, tuba ligáció, cholecystectomy történtek. A módszer kritikus áttekintését tűzik célul Pearl és mtsa. (34) A NOTES elméletileg a gyomor, a húgyhólyag, a vagina és a rectum endoszkópiája során, ezen szervek megnyitásával végezhető, ami eddig kerülendő rettegett szövődménynek számított. Ezek közül jelenleg a gyomron át végzett NOTES áll a legtöbb kutatás középpontjában, mivel mindkét nembben megtalálható, bakteriális flórája nem túlzottan patogén, vastag endoszkóp vezethető bele és a haladó endoszkópos beavatkozások endoszkópiája során már régóta rutinszerűen történnek. A technika hátránya jelenleg legfőképp az üreges szerv falának megbízható, teljes falvastagságot magába foglaló zárása. Erre jelenleg egy NDO plicator nevű varrógép alkalmas mely endoszkópos antireflux műtetre lett eredetileg kifejlesztve, de számos egyéb módszer is kipróbálás alatt áll. Alternatív megoldásként vizsgálják, hogy csak a gyomor mucosa megnyitása után a gyomor falában képeznek egy legalább 5 cm hosszú alagutat, és a gyomorfal további rétegeit csak ennek végén nyitják meg. Így az endoszkóp kihúzása után az alagút záródik, és csak a mucosa réteget kell egyesíteni. Szintén kísérleteznek felszívódó dugókkal, melyek a gyomorfalat képesek elzárni. Másik probléma a látómező hosszabb stabilizálása a beavatkozás során, mely a többszörösen görbülő és mozgásban lévő endoszkóp mellett nehéz. Mivel egy nyíláson át történik manipuláció és a vizualizáció, a megfelelő szög beállítása a manipuláló eszköz(ök) és az optika közt nem megoldott. A fejlesztések több csatornás, stabilizálható endoszkópok felé folynak. A hasüregi fertőzés lehetősége a laparoszkópos technikához képest magasabb, bár az eddig gyomron át végzett NOTES beavatkozások nem jártak jelentős infekciós szövődménnyel, feltehetően a gyomor apathogén flórája miatt. A szövetek eltartása is gondot okoz, ehhez több endoszkóp behelyezése lehet szükséges, de kísérleteznek egy mágneses rendszerrel, mely az adott szervhez az endoszkóppal rögzített fémet kívülről tudja mozgatni. Van egy olyan irányzat is, mely a NOTES-ot laparoszkópiával kombinálva úgynevezett hibrid műtéteket végez, ezáltal tesztelve és ellenőrizve a beavatkozást.

Sokan felháborodva nyilatkoznak a NOTES-ról, pedig régóta rutinszerűen használják az endoszkópot intraluminális műtétekre, mint pl. a pancreas cisztáinak gyomorba szájasztatására, de a hüvelyen át végzett kismencedei beavatkozások laparoszkóppal (kuldoszkópia) is régóta használt módszere a nőgyógyászoknak. A távol-keleten rutinszerűen végzett endoszkópos mucosa resectio során kialakult perforációkat is gyakran endoszkóppal zárják. Nem kell tehát megrettenni mindaddig, míg a

kísérletek kontrollált körülmények közt zajlanak főként állatokon, és emberi felhasználásra csak a már igazoltan biztonságosak kerülnek. Ezt szolgálja az úgynevezett “white paper” amely megfogalmazza a NOTES kísérleti és klinikai felhasználásának irányelveit, és az a világ adatbázis, melybe minden NOTES beavatkozáson átesett beteget be kell vinni. A fejlesztéseknek mindenképp haszna lesz a haladó operatív endoszkópia számára, amennyiben új eszközöket, technikákat fejlesztenek ki, amire a NOTES kapcsán a cégek láthatóan hatalmas összegeket hajlandók investálni. Jól hasznosítható eredmény lehet, pl. az egy portos laparoszkópia kialakulása is. Attól sem kell tartani, hogy a NOTES akár a sebésztől akár a gasztroenterológus endoszkópostól eseteket fog elcsábítani, hiszen valószínűleg csak egy speciálisan képzett kis szakember réteg lesz képes ennek az elvégzésére, nagyon jól körülhatárolt limitált esetszámban, hiszen értenie kell a haladó endoszkópiához, az anatómiához, valamint a laparoszkópos és nyitott sebészeti műtéti technikákhoz is, a nagyon drága eszközparkról nem is beszélve. Előnye lehet a NOTES-nak az, hogy szedációban is elvégezhető lesz, oda lehet vinni a betegágyhoz kritikus állapot esetén (pl. hasüregi explorációhoz), de alkalmazható lesz távoli elmaradt helyeken is.

Irodalom:

1. *Siewert JR, Feith M:* Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: competition between Barrett and gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 2007 Oct;205(4 Suppl):S49-53.
2. *Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Brennan MF, és mtsai:* Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg.* 2007 Jul;246(1):1-8.
3. *Lordick F, Ott K, Krause BJ, Siewert JR, és mtsai:* PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):797-805.
4. *Hundahl SA, Peeters KC, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, és mtsai:* Improved regional control and survival with “low Maruyama Index” surgery in gastric cancer: autopsy findings from the Dutch D1-D2 Trial. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):84-6.
5. *Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, és mtsai:* Polish Gastric Cancer Study Group. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *Am J Surg.* 2007 Jan;193(1):10-5.
6. *Kodera Y:* The beginning of a new era: East meets West more comfortably regarding lymphadenectomy for gastric cancer. Japan will finally drop the surgery-alone arm in its pursuit of a multimodal treatment strategy. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):69-74.
7. *Saito H, Tsujitani S, Ikeguchi M:* Clinical significance of skip metastasis in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):87-91.
8. *Gretschel S, Bembenek A, Hünerbein M, Schlag PM, és mtsai:* Efficacy of different technical procedures for sentinel lymph node biopsy in gastric cancer staging. *Ann Surg Oncol.* 2007 Sep;14(9):2432-4.
9. *Yonemura Y, Endo Y, Hayashi I, Bandou E, és mtsai:* Proliferative activity of micrometastases in the lymph nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg.* 2007 Jun;94(6):731-6.
10. *Chen JH, Wu CW, Lo SS, Lui WY, és mtsai:* Outcome of distal gastric cancer with pyloric stenosis after curative resection. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Jun;33(5):556-60.
11. *Santoro R, Carboni F, Lepiane P, Santoro E, és mtsai:* Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. *Br J Surg.* 2007 Jun;94(6):737-42.
12. *An JY, Choi MG, Noh JH, Kim S, és mtsai:* The outcome of patients with remnant primary gastric cancer compared with those having upper one-third gastric cancer. *Am J Surg.* 2007 Aug;194(2):143-7.

13. *Cho BC, Jeung HC, Choi HJ, Chung HC. és mtsai:* Prognostic impact of resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. *J Surg Oncol.* 2007 May 1;95(6):461-8.
14. *Tan IT, So BY:* Value of intensive follow-up of patients after curative surgery for gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 2007 Nov 1;96(6):503-6.
15. *Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A:* Italian Research Group for Gastric Cancer: The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg.* 2007 Apr;245(4):543-52.
16. *Persiani R, Rausei S, Biondi A, D'Ugo D, és mtsai:* Ratio of metastatic lymph nodes: Impact on staging and survival of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Jul 10 [Epub ahead of print]
17. *Celen O, Yildirim E, Berberoglu U:* Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 2007 Aug 1;96(2):95-101.
18. *Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, és mtsai:* Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg.* 2007 Jan;245(1):68-72.
19. *Kawamura H, Okada K, Isizu H, Kondo Y, és mtsai:* Laparoscopic gastrectomy for early gastric cancer targeting as a less invasive procedure. *Surg Endosc.* 2007 May 4 [Epub ahead of print]
20. *Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Osugi H és mtsai:* Laparoscopic gastrectomy with regional lymph node dissection for upper gastric cancer. *Br J Surg.* 2007 Feb;94(2):204-7.
21. *Shehzad K, Mohiuddin K, Nizami S, Memon MA., és mtsai:* Current status of minimal access surgery for gastric cancer. *Surg Oncol.* 2007 Aug;16(2):85-98.
22. *Lin SZ, Tong HF, You T, Xu JR, és mtsai:* Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 Feb;134(2):187-92.
23. *Sarela AI, Yelluri S:* Leeds Upper Gastrointestinal Cancer Multidisciplinary Team. Gastric adenocarcinoma with distant metastasis: is gastrectomy necessary? *Arch Surg.* 2007 Feb;142(2):143-9.
24. *Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Siersema PD., és mtsai:* Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2007 Jun 8;7:18.
25. *Hasegawa J, Kanda T, Hirota S, Nishida T, és mtsai:* Surgical interventions for focal progression of advanced gastrointestinal stromal tumors during imatinib therapy. *Int J Clin Oncol.* 2007 Jun;12(3):212-7.
26. *Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Casali PG, és mtsai:* Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg.* 2007 Mar;245(3):341-6.
27. *Nishimura J, Nakajima K, Omori T, Nishida T. és mtsai:* Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection. *Surg Endosc.* 2007 Jun;21(6):875-8.
28. *Jenkins JT, Duncan JR, Hole D, McGregor JR., és mtsai:* Malignant disease in peptic ulcer surgery patients after long term follow-up: a cohort study of 1992 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Aug;33(6):706-12.
29. *Carrère N, Seulin P, Julio CH, Pradère B. és mtsai:* Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary after gastrectomy? A prospective randomized trial. *World J Surg.* 2007 Jan;31(1):122-7.
30. *Mizrahi S, Avinoah E:* Technical tips for laparoscopic gastric banding: 6 years' experience in 2800 procedures by a single surgical team. *Am J Surg.* 2007 Feb;193(2):160-5.
31. *Nunobe S, Okaro A, Sasako M, Sano T, és mtsai:* Billroth 1 versus Roux-en-Y reconstructions: a quality-of-life survey at 5 years. *Int J Clin Oncol.* 2007 Dec;12(6):433-9.

32. *Tonouchi H, Mohri Y, Tanaka K, Kusunoki M. és mtsai:* Diagnostic sensitivity of contrast swallow for leakage after gastric resection. *World J Surg.* 2007 Jan;31(1):128-31.
33. *Isik B, Yilmaz S, Kirimlioglu V, Katz D., és mtsai:* A life-saving but inadequately discussed procedure: tube duodenostomy. Known and unknown aspects. *World J Surg.* 2007 Aug;31(8):1616-24.
34. *Pearl JP, Ponsky JL:* Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery: A Critical Review. *J Gastrointest Surg.* 2007 Dec 5.



A hatásosság mércéje*

**GASTRO-ENTERO-PANCREATICUS (GEP)
neuroendocrin tumorok terápiájában**

- ✓ **Vizelet 5-HIAA szintjének csökkentése**
- ✓ **Diarrhoea kontroll**
- ✓ **Flush gyakoriságának és intenzitásának kontrollja**
- ✓ **Megfelelő életminőséget biztosít**

**Rövidített alkalmazási előírás:
Sandostatin LAR injekció**

Hatóanyag: injekciós üvegenként 10 mg, 20 mg illetve 30 mg oktreotidnak megfelelő oktreotid-acetát.

Javallatok:

Acromegalia

Olyan esetekben, amelyekben a beteg sc. Sandostatin-kezeléssel megfelelően egyensúlyban tartható. Azokban az esetekben, amelyekben a betegek nem megfelelően reagálnak a sebészi vagy radioterápiás kezelésre. Ha a beteg nem alkalmas, vagy nem járul hozzá a sebészi beavatkozáshoz. Átmeneti kezelésként, amíg a radioterápia hatása nem jelentkezik. **Gastro-entero-pancreaticus endokrin tumorok (GEP)**

Gastro-entero-pancreaticus endokrin tumorok okozta tünetek enyhítésére azokban az esetekben, amelyekben a beteg sc. Sandostatin-kezeléssel megfelelően egyensúlyban tartható: Karcinoid tumorok karcinoid-szindróma tüneteivel, VIPomák, Glükagonomák, Gastrinoma/Zollinger-Ellison szindróma, insulinomák esetén a preoperatív hipoglykémia-kontrol elősegítésére és fenntartó kezelésre, GRFomák.

Adagolás: 10-30 mg 28 naponként. A Sandostatin LAR szuszpenziós injekció kizárólag mélyen, intraglutealisán adható. Az injekció beadásának helyét (jobb illetve baloldal) váltogatni kell.

Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Különböző figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Béta-blokkolók, kalciumcsatorna-gátlók, folyadék- és elektrolit-háztartás kontrolljára szolgáló gyógyszerek dózisának módosítása szükséges lehet. Terhesség és szoptatás időszaka, epekövesség, diabetes mellitus, insulinoma (glükóztolerancia monitorozás szükséges). A B12-vitamin szint rendszeres ellenőrzése javasolt azoknál a betegeknél, akik anamnézisében B12-vitaminhiány szerepel.

Interakciók: A ciklosporin felszívódását csökkenti, a cimetidinét pedig késlelteti, a bromokriptin biohasznosulását növeli. Óvatosság ajánlott a CYP3A4 enzim által metabolizált, alacsony terápiás indexű gyógyszerek (pl. kinidin, terfenadin) egyidejű alkalmazása esetén.

Mellékhatások: A leggyakrabban jelentett mellékhatások: hasmenés, görcsös hasi fájdalom, székrekedés, flatulencia, fájdalom vagy irritáció az injekció beadásának helyén. Nem gyakori: bradycardia, tachycardia cholecystitis, átmeneti hajhullás. Ritka: túlérzékenységi reakciók, bőrkütes, epekövesség, hányinger, hányás, haspuffadás, steatorrhoea. Átmeneti gastrointestinalis mellékhatások: léphetnek fel a betegek kb. 10%-ában, de ezek a kezelés folytatása során általában enyhülnek. Nagyon ritka: anafilaxia, akut pancreatitis, akut hepatitis cholestasis nélkül, májműködési zavar, hipoglikémia, hiperglikémia, anorexia, nehézlégzés. A hosszan tartó Sandostatin-kezelés következtében kialakuló epekövetegséghez társulva szintén kialakulhat pancreatitis. Ritkán pajzsmirigy diszfunkciót ill. aritmia fellépését jelentették.

Csomagolás: 1 db port tartalmazó injekciós üveg + 1 db oldószerrel előretöltött fecskendő + 2 db 40 mm-es 19 G-s injekciós tű buborékfóliában, zárt tálcában és dobozban.

Rendelhetőség: Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz).

A gyógyszer az Eü rendelet 8/c pontja alapján 100% támogatással rendelhető. A támogatásban vagy az árakban bekövetkező változások a www.oep.hu honlapon vagy az Egészségbiztosítási Közlönyben érhetők el. Alkalmazás előtt kérjük minden esetben olvassa el a részletes (2007.05.07.) alkalmazási előírást.

Rendelhetőség: 8/c rosszindulatú daganatos betegségben (BNO: C00-C97), az adott készítmény alkalmazási előírataiban szereplő indikáció igazolt fennállása esetén a klinikai onkológus vagy sugárterápiás, haematológus gastroenterológus, endokrinológus szakorvos rendelheti 100% tb támogatással:

Törzskönyvi szám	Gyógyszernév	Kiszerelés	ATC-kód	Fogy. ár bruttó
OGYI-T-1723/01	Sandostatin 0,1 mg/ml injekció	5x1 ml	H01CB02	11 846
OGYI-T-1723/02	Sandostatin 0,2 mg/ml injekció	1x5 ml	H01CB02	20 928
OGYI-T-1723/03	Sandostatin LAR	10 mg injekció 1 porüveg + 1x oldószer fecskendőben+2 tű	H01CB02	263 740
OGYI-T-1723/04	Sandostatin LAR	20 mg injekció 1 porüveg + 1x oldószer fecskendőben + 2 tű	H01CB02	329 451
OGYI-T-1723/05	Sandostatin LAR	30 mg injekció 1 porüveg+ 1 oldószer fecskendőben + 2 tű	H01CB02	395 162

Kérjük az árat ellenőrizze a www.oep.hu weboldalon!

Kérjük az árat ellenőrizze a www.oep.hu weboldalon!



NOVARTIS
ONKOLÓGIA

1114 Budapest, Bartók B. út 43-47.
Tel.: 457-6500 • Fax: 457-6600



Ajánlott napi dózis:
400 mg - 800 mg

66% **17%**
Részleges válasz Stabil betegség¹

1: Cd Blanke, H Joensuu, GD Demetri et al: Long term follow up of Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Treated With Imatinib Mesylate: Gastrointestinal Symposium 2004, San Francisco, Abstract 2, Figure 6.
2. Fekete T.: Kórház 2005/7-8.

„AZ ELSŐ HATÁSOS GYÓGYSZERES TERÁPIA A GIST* KEZELÉSÉRE”² AZ IDŐ AJÁNDÉK

Rövidített alkalmazási előírás

Glivec 100 mg filmtabletta, Glivec 400 mg filmtabletta (Novartis) ATC: L01XE01
Hatóanyag: 100 mg illetve 400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.
Terápiás javallatok: Újonnan diagnosztizált, első vonalban csontvelő-transzplantációt nem kapó és/vagy sikertelen alfa interferon kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben levő Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek és gyermekek kezelése. Újonnan diagnosztizált Ph+ akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ALL) felnőttek kezelése kemoterápiával kiegészítve, recidivált vagy refrakter Ph+ALL-ben monoterápiaként. PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegség (MDS/MPD) és FIP1L1-PDGFR alpha átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindróma (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukémia kezelése.

A Glivec hatása a csontvelő-transzplantáció kimenetelére még nincs meghatározva.
A Glivec alkalmazása javallott még:

Felnőttek Kit (CD 117) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) kezelésére; nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőttek kezelésére.

Adagolás és alkalmazás: étkezés közben egy nagy pohár vízzel kell bevenni

CML: A Glivec ajánlott adagja 400 mg/nap krónikus fázisban levő CML-ben; akcelerált fázisban és blasztos krízisben 600 mg/nap. A napi adag 400 mg-ról 600 mg-ra vagy 800 mg-ra, ill. 600 mg-ról 800 mg-ra (800 mg: naponta 2 x 400 mg formájában) emelhető.

Adagolása gyermekeknél: 2 éves kor felett naponta 340 mg/m², az adag 570 mg/m²/nap-ra (maximális napi dózis 800 mg) emelhető. GIST: kezdő napi adag 400 mg, 600mg-ra illetve 800 mg-ra emelhető. Dózis módosítást követően a betegeket monitorozni kell. **Ph+ALL:** 600 mg/nap. **MDS/MPD:** 400 mg/nap. **HES/CEL:** 100 mg/nap, amely napi 400 mg-ra emelhető. **DFSP:** 800 mg/nap.

Vese- és májelégtelenség esetén a kezdő adag napi 400 mg. Az adag módosítható mellékhatások illetve elégtelen terápiás válasz esetén.

Ellenjavallatok: A készítmény összetevőivel szembeni túlérzékenység, terhesség és szoptatás, súlyos májkárosodás.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Nagyon gyakori: testtömeg-növekedés, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, fejfájás, hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom, periorbitalis ödéma, dermatitis/ekcéma/bőrkürités, izomspazmus és görcs, musculoskeletális fájdalom beleértve a myalgia, arthralgia és a csontfájdalmat, folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság. Gyakori: Testtömeg-csökkenés, pancytopenia, febrilis neutropenia, szédülés, paraesthesia, az ízérzés zavarai, hypaesthesia szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás, dyspnoe, orrvérzés, köhögés, flatulencia, hasi feszülés érzése, puffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis, pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció, izületi duzzanat, anorexia, kipirulás, vérzés, gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, rigor, borzongás, a májenzimek szintjének emelkedése, insomnia.

Nem gyakori, illetve ritka, de potenciálisan súlyos mellékhatások: ödéma (beleértve agy, szem, pericardium, has és tüdő) haemolyticus anaemia, hypokalémia, hyperkalémia, sepsis, cellulitis, gombafertőzés, felső légúti fertőzés, intersticiális tüdőbetegség, pneumonia, pericardialis/pleurális folyadékgyülem, pleurális fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés, pangásos szívelégtelenség, arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericarditis, szívtamponád, thrombosis/embólia, ileus/ bél obstrukció, pancreatitis, májelégtelenség, májnecrosis, hepatitis, exfoliatív dermatitis, Stevens Johnson-szindróma, angiodödéma, erythema multiforme, leukocytoclastic vasculitis, Sweet-szindróma, lichenoid keratosis, lichen planus, toxikus epidermalis necrolysis anaphylaxiás sokk, syncope, hypotensio, hematoma, akut légzési elégtelenség, akut veseelégtelenség, vérzés (beleértve: agy, szem, vese, gastrointestinalis rendszer), melaena, haematemesis, diverticulitis, colitis, gyulladással járó bélbetegség, gastrointestinalis perforáció, ascites, gyomorfekély, tumor vérzés/necrosis, csípő osteonecrosis/avascularis necrosis, isíás, opticus neuritis, cataracta, papilloedéma, glaucoma, halláscsökkenés, Raynaud-jelenség, koponyaűri nyomás fokozódása,



Molekuláris célpont. Humán hatás.

peripheriás neuropathia, depresszió, convulsio.

GIST-ben mind gastrointestinalis, mind intratumoralis vérzés előfordulhat, mivel a GIST tumorok fokozottan vascularizáltak, és vérzékenyebbek, kezelésükre a szokásos gyakorlatot kell követni.

Figyelmeztetések, interakciók: Súlyos folyadékretenció lehetősége miatt javasolt a testsúly rendszeres ellenőrzése. Vérték és májfunkciós tesztek rendszeresen ellenőrizendők. Ph+ALL-es betegeknél imatinibet olyan kemoterápiákkal kombinációban adva, melyek ismertek a májfunkció zavarai járhatnak, a májfunkciót monitorozni kell. Szívbetegség vagy szívelégtelenség kockázati tényezőinek fennállása esetén gondos monitorozás szükséges. HES/CEL, illetve MDS/MPD -ben magas eosinophil-szám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás (echocardiográfia, szérum-troponinszint is). Bármely káros értéknél ellenőrző vizsgálatok megfontolandók, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/kg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása a kezelés megkezdésekor. TSH szint monitorozása javasolt thyroidectomia után adott levotiroxin pótlás mellett. Súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése óvatosságot igényel.

A CYP3A4 inhibitorok (pl. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin) növelhetik a Glivec vérszintjét, így a mellékhatások gyakoriságát. A CYP3A4 induktorok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, vagy Hypericum perforatum [orvancs]) csökkentik a Glivec expozíciót, együttadásuk kerülendő. CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. triazolo-benzodiazepinek, dihidropiridin kalciumcsatorna-gátlók, cinnamizol, ciklosporin vagy pimozid), illetve CYP2D6 szubsztrátokkal (pl. metoprolol) együttadása óvatosságot igényel. Mivel a warfarin a CYP2C9 enzimrendszeren keresztül metabolizálódik, anticoaguláns kezelésre szoruló betegeknél kis molekulatömegű vagy standard heparin készítményt kell kapniuk. Paracetammal és acetaminophennel való együttadása kerülendő.

EU törzskönyvi szám	Gyógyszernév	Kiszárlás	ATC-kód	Fogyasztói ár bruttó
EU/1/01/198/011	Glivec 100 mg filmtabletta	120x	L01XE01	653 021 Ft
EU/1/01/198/010	Glivec 400 mg filmtabletta	30x	L01XE01	653 021 Ft

Kérjük az árat ellenőrizze a www.oep.hu weboldalon!

TB támogatás: Eü 100%: 36. pont Philadelphia kromoszóma (bcr-abl átrendeződés) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) beteg (BNO C92.1) részére - a kezdő dózis 3 hónap elteltével emelhető, amennyiben hematológiai remisszió nem volt elérhető, további dózismelés lehetséges 12 hónap elteltével, ha megfelelő cytogenetikai válasz nem volt - a kijelölt intézmény hematológus szakorvosa rendelheti. (2008.02.01.) 8/t.Kit (CD117) pozitív, nem műthető, illetve metasztatikus malignus gastrointestinalis stromalis daganatban (GIST) (BNO: C15-C26) szenvedő beteg részére a kezelésére kijelölt intézményben dolgozó klinikai onkológus vagy sugárterápiás szakorvos rendelheti.

A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást (GLI-II-045, 2007.11.20) is! Novartis Hungária Kft. Pharma, 1114 Budapest, Bartók Béla u. 43-47.: tel: 06-1-457-6500

NOVARTIS
ONKOLÓGIA

1114 Budapest, Bartók Béla u. 43-47.
Tel.: 457-6500 • Fax: 457-6600