

Dr. Vereczkei András

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Sebészeti Klinika
Pécs

A gyomor sebészete

A 2008. év gyomor sebészetének irodalmát továbbra is a kóros elhízás miatt végzett műtétek dominálták. A gyomorrák sebészetében főként a korai gyomorrák uralja a képet, ennek minimálisan invazív megoldása, a nyirokcsomó áttétek valószínűsége, ezek kimutatása illetve sentinel biopsziája, valamint az életminőség kérdése a leggyakoribb témák. Sok közlemény jelent meg a laparoscopos gyomorrák sebészetről, mely főként a távol-keleten hódított szélesebb teret. A gyomor GIST-ről és lymphomáról kevesebb, és lényeges újdonságot nem feltáró beszámoló volt található.

A korai gyomorrák kezelése

A nyugati szériákban csak 4-16%-ban előforduló korai rák (mucosális vagy submucosalis függetlenül a nyirokcsomó érintettségtől) keleten 30-50% közt mozog, emiatt az ázsiai cikkek jelentős része foglalkozik ennek a kategóriának különböző aspektusaival. Csak remélni lehet, hogy ez a különben nagyon jó gyógyhajlamú csoport nálunk is mind nagyobb részarányt fog elfoglalni, amit a populációs szűrőprogram bevezetésének lehetne köszönni.

Okabayashi és mtsai a korai gyomorrák nyirokcsomó inváziójának rizikó tényezőit vizsgálták, 1981 és 2002 közt kuratív célú radikális gastrectomiával kezelt 440 betegükönél (1). Részletes szövettani vizsgálattal 8,6%-ban találtak áttétet, feltehetően az N1 nyirokcsomókban, bár ezt nem részletezik, de különben az N2 áttét ebben a kategóriában kivételes. Az áttétes eseteket külön vizsgálva, független rizikófaktorokat próbáltak azonosítani. Ezek a tumor méret, a submucosális érintettség, az ér valamint a nyirokér invázió lettek. Érdekes, hogy a nem differenciált daganat típus ebben a korai fázisban nem szerepel még negatív tényezőként, ami egyébként más közleményekben is megtalálható.

Ezek alapján a következő kezelési algoritmust ajánlják. Ha a tumor 1 cm-nél nem nagyobb, azt endoscopos módszerrel kell eltávolítani (EMR, ESD). Ha 3,5 cm-nél nagyobb sebészi resectio és lymphadenectomia szüksége, utóbbi mértékét még tárgyaljuk. A köztes nagyságnál az endoscopos módszert kell előnyben részesíteni, de a szövettani eredménynek az ér és nyirokér invazivitásra is ki kell térnie. Ha ez igazolódik, vagy a tumor a submucosába is betör a beteget érdemes a fenti műtéttel kiegészítve kezelni.

Az ázsiai betegek közt nagy számban előforduló korai gyomorrák miatt, az életminőséget javító műtéti megoldások bevezetése az egyik törekvés, mivel ezek az esetek nagyon jó arányban gyógyíthatók. Ha és mtsai az omentum megőrzésének hatását vizsgálták retrospektív elemzésükben (2). A csepleszről közismert hogy védelmi szerepet tölt be a hasüregben, fertőzéseket tokol le, segít a vérzés-csillapításban, felszívó felszínt jelent stb. Mégis sokáig egy felesleges és zavaró szövetnek gondolták, és könnyen eltávolították indokolatlan esetekben is. Előrehaladott gyomorrák esetén bizonyított, hogy a serosát áttörő tumor szóródó sejtjei a csepleszen is megtapadhatnak, ezért ilyen eset kuratív műtét-jénél eltávolítása szükségszerű. Korai gyomorrák esetén viszont ez a lehetőség nem áll fenn, ezért elvileg ez a szerv megőrizhető. A szerzők 2004 és 2006 közt 1116 esetben végeztek korai gyomorrák miatt műtétet, melyek során 124 esetben a csepleszt megőrizték. A két betegcsoport közt demográfia tekintetben nem volt különbség, és a kórházi ápolás is hasonló hosszúságú volt. Az omentumot a bal a. gastroepiploica megtartásával preparálták külön, a többi lépés a hagyományos resectiókkal meg-egyezt. Az cseplesz megtartott csoportban szignifikánsan több bonyolultabb eljárás mint pl. totalis gastrectomia, és kombinált műtét történt a hagyományos csoporthoz képest, ennek okát nem ismertetik. Az eltávolított nyirokcsomók számában különbség nem volt. A korai postoperatív intraabdominális

szövődményekben (tályog, vérzés, varratelégtelenség, ileus, ascites) nem volt különbség (3,2% vs 3,5%). Késői hasúri komplikáció viszont csak a hagyományosan operált csoportban volt, 35 esetben 3,5%-ban (tályog, ileus, varratelégtelenség). A 35 eset közül 7 esetben kellett reoperációt végezni mechanikus ileus miatt. A korai szövődmény egyetlen rizikófaktor a totális gastrectomia volt, melyből szignifikánsan több történt a cseplesz kímélő csoportban, a szövődmény arány változatlansága mellett, tehát spekulatíván lehet a megmaradt cseplesznek védő szerepet tulajdonítani. A késői komplikációk rizikófaktorai a hagyományos műtét, és a korai komplikáció fellépése voltak. Bár a különbség nem szignifikáns, de mivel ilyen csak a hagyományos csoportban volt, a cseplesz megőrzés jótékony hatása valószínűsíthető. A túlélési adatokban, és a betegség kiújulásában különbség nem volt.

Összegzésként megállapítják, hogy a cseplesz megőrzése onkológiai kompromisszumot nem jelent, egyéb hátránnyal nem jár, tehát korai gyomorrák esetén javasolható. Egyébként a laparoscopos resectiók során többen nem távolítják el teljesen a csepleszt, ami ennek a cikknek a tükrében inkább előnyt jelenthet.

A szerzők egy része korai proximális gyomorrák esetén preferálja a proximális gyomor resectiót, életminőség javítási céllal, míg mások nem javasolják. An és mtsai is ezt a kérdést feszegetik (3). Közleményükben 423 beteget dolgoznak fel, akiket 2000 és 2005 közt operáltak T1 N0-1 kategóriájú adenocarcinoma miatt. Összesen 334 totalis + D2, és 89 proximális + D1 resectiót végeztek (D2 dissectio proximális resectionnál nem végezhető). A tumorok mérete nagyobb és az eltávolított nyirokcsomó száma több volt a totalis csoportban. Halálozásuk nem volt, viszont a postoperatív komplikációk száma lényegesen több volt a proximális csoportban. Anastomosis szűkületet 38,2%-ban találtak (vs 6,9%), mely mellett esophageális reflux 11,2%-ban fordult elő (vs 1,8%). Ez a betegeknél jelentős panaszként is megnyilvánult, és endoscopos tágitás szükségeltetett. A vizsgált tápláltsági paraméterekben (súly, összfehérje, albumin, cukor, koleszterin és hemoglobin szint) nem volt szignifikáns különbség. Az átlagosan 40 hónapos követési idő alapján a számított 5 éves túlélés hasonló volt (99,2% vs 98,5%), a proximális csoportban észlelt kisebb resectiók szél, és kevesebb eltávolított nyirokcsomó ellenére.

Megállapíthatjuk, hogy bár onkológiailag megfelelő műtét a proximális gyomor resectio, olyan sok a feltehetően reflux okozta anastomosis stenosis, hogy az életminőség nem hogy jobb, de rosszabb lesz, és valószínűleg emiatt a tápláltsági paraméterekben sem mutatkozik semmilyen előny. Így tehát a proximális gyomor resectiót nem lehet ajánlani életminőség javítása céljából ami eredetileg a célja lett volna, másrészt viszont itt is igazolódott – bár nem ezt volt a vizsgálati cél –, hogy korai gyomorráknál a D2 szintű kiterjesztés nem hoz prognosztikai előnyt.

Korai gyomorrák esetén a nyirokcsomó metastasisok lehetősége továbbra is fontos téma. A távol-keleten a korai esetek jelentős százalékot tesznek ki (Koreában pl. 40%) és kezelésükben egyre jobban preferálják a kevésbé agresszív megoldásokat a jó túlélési eredmények miatt. Az előző években már tárgyaltuk a szokásos hematoxin-eosin festéssel nem kimutatható micrometastasisok lehetőségét és jelentőségét (2 mm-nél kisebb metastaticus gócek). Kim és mtsai korai gyomorrák esetén próbálták a micrometastasisok rizikó faktorait azonosítani (4). Ehhez 1991 és 2000 közt radikális gastrectomián átesett betegeket elemeztek, akik közül 90 tartozott a korai gyomorrák kategóriába. Mucosális tumor 60 esetben, submucosális tumor 30 esetben fordult elő. Összesen 3526 nyirokcsomót távolítottak el, melyek a szokásos festéssel áttétmentesek volt. Ezeket immunhistochemiai festéssel is vizsgálva 9 eset 27 nyirokcsomójában találtak micrometastasisot (10%). Ez a mucosális tumorok 8%-át, a submucosális tumorok 13%-át jelentette, szignifikáns különbség nélkül. Az áttétek 2 esetben 0,2 mm-nél kisebb gócban mutatkoztak, ezeket külön kategóriaként kezelték (ITC: izolált tumorsejt csoport). Statisztikai elemzéssel ezek független rizikó faktorai a tumor méret, és a nyirokér invázió voltak. Az áttétek mindig a tumor közeli, 1-es szintű mirigyekben helyezkedtek el. Az eseteket átlagosan 67,6 hónapig követték, mely idő alatt sem tumorról kapcsolatos halálozás, sem kiújulás nem volt észlelhető. Így tehát arra a következtetésre jutottak, hogy a korai gyomorrák továbbra is kezelhető endoscoposan, mucosa resectióval, submucosális dissectióval vagy limitált radikalitású laparoscopos technikával, főként kisebb méretű elváltozások esetén. Ha a szövettani feldolgozás során nyirokér

invázió igazolódik, akkor ezekben az esetekben mindenképp gyakori kontroll javasolt, de mérlegelendő a tumorközelbi nyirokcsomók műtéti eltávolításának lehetősége is. Azt a felfogást, amit a cikkek egy részében továbbra is megtalálunk, hogy korai gyomorrák esetén is mindig radikális műtétet (D2 nyirokcsomó dissectio) kell végezni a közlemény nem támogatja, mert alacsony volt a micrometastasisok aránya, és tumoros mortalitás nem fordult elő. Az a paradoxon azonban továbbra is fennáll, hogy a kiterjesztett dissectio az áttétmentes nyirokcsomójú esetekben is javítja a túlélést, eddig nem tisztázott ok miatt.

Az előrehaladott gyomorrák kezelése

A II. stádiumú gyomorrák csoportba 3 kategória tartozik: a T1N2, a T2N1 és a T3N0. Ezek néhány közlemény szerint nem alkotnak homogén csoportot, így a kezelésüket sem lehet azonosan végezni, míg mások szerint a csoportbeosztás megfelelő. Ennek a vizsgálatát végezték Park és mtsai, 1983 és 2000 közt operált 2204 esetük feldolgozásával (5). Közülük 326 eset tartozott a II. stádiumba, de a T1N2 csoportba csak 3 eset került, így ezeket kizárták és a 189 esetű T2N1 és 134 esetű T3N0 csoport adatait hasonlították össze. A két csoport közt szignifikáns eltérés mutatkozott a lokalizáció (több proximális a T3-ban) a Borrmann típus (több 4-es típus a T3-ban) és természetesen a méret közt. A betegek nagy része D2 lymphadenectomiában részesül, a két csoportban egyenlő mértékben. A kiújulás a T3N0 csoportban szignifikánsan több volt (24% vs 14%)

A túlélés elemzésekor nem találtak szignifikáns eltérést a két csoport közt (75,6% vs 68,3% 5 évnél). A túlélést szignifikánsan javító tényezőnek a női nem, meglepetésre a nem-differenciált szövettani típus és a nyirok dissectio kiterjesztése bizonyult. Ezek közül független tényező csak a lymphadenectomia volt, de érdekes módon ez is csak a T3N0 csoportban, ahol áttét nem volt kimutatható.

Több fontos megállapítást tesznek. Egyrészt azt, hogy a T1N2 kategória extrémén ritka, így ennek kezelését és prognózisát jelenleg nem lehet pontosan megítélni, így ez valószínűleg kisebb jelentőségű. Másrészt a T2N1 és T3N0 kategóriák valóban hasonlítanak, így ezek azonos stádiumba sorolása megfelelő. A női nem jobb túlélési tendenciája felhívja a figyelmet, hogy a hormon receptoroknak lehet szerepe a gyomorrák lefolyásában, ezt már mások is felvetették. Azt a meglepetést, hogy a nyirok dissectio kiterjesztésének csak a T3N0 kategóriában van jelentősége, pontosan nem tudják indokolni, de ezt már az elmúlt évi és az idei anyagban is több helyen megtalálhatjuk. Felmerül természetesen hiba lehetősége is, mindenestre ez a körülmény további vizsgálatra tart igényt. A cikk ugyan nem tárgyalja, de az irodalomban állandó vita folyik arról, hogy a tumor mérete (T) vagy a nyirokcsomók érintettsége (N) a fontosabb prognosztikai faktor. A cikk alapján ebben a stádiumban ez egyikre sem igaz. Mindenesetre a T2N1 csoport a D2 kiterjesztésből nem szignifikánsan profitál, aminek azért van jelentősége, mert a minimálisan invazív módszerekkel kezelt korai rákok egy részéről csak utólag derül ki, hogy T2-es csoportú, és ekkor dilemmát okoz a nyirokcsomó eltávolítására végzett hagyományos műtét szükségé. Ennek a közleménynek alapján ez nem feltétlenül indokolt.

Továbbra is sokat vitatott kérdés a radikális nyirokcsomó dissectio kiterjesztésének mértéke előrehaladott gyomorrák esetén. Európai randomizált vizsgálatok csak bizonyos stádiumokban mutattak ki előnyt a D2 szintű kiterjesztésnél, és ezt általános standardként nem javasolták, kizárólag centrumokban és módosított D2 technikával. (lép és pancreas farok resectio nélkül) Több ázsiai retrospektív vizsgálat viszont leírta ennek előnyös voltát, egy taiwani randomizált vizsgálat pedig a D2 szintű műtét túlélést javító hatását igazolta a D1 műtéttel szemben. Az egyik távol-keleti felfogás szerint, az N stádium számát mindig meg kell előznie a nyirokcsomó eltávolítás D számának, ha a gyógyulást növelni akarjuk. (pl.: N1 stádiumnál D2 műtét stb.) Ennek az elméletnek a vizsgálatát tűzték ki Yonemura és mtsai, akik egy randomizált prospektív vizsgálatban a D2 és a D4 szintű nyirokcsomó eltávolítást hasonlították össze (6). A tanulmányba 1995 és 2002 közt 269 beteget vontak be, az előzetes számítások szerint a várt eredmény kimutatásához 227 esetre volt szükség. A vizsgálatban 75 év alatti betegek vettek részt, egyik fontos kizárási kritérium volt a staging során már azonosított paraaortikus és hepatoduodenális nyirokcsomó áttét jelenléte. A műtét minden esetben kuratív volt. A D2 műtétnél a truncus

coeliacus ágai mentén elhelyezkedő nyirokszövetet távolították el, de felső harmadi tumor esetén a lép és a pancreas farok is eltávolításra került. A D4 műtétnél az aorta előtt és két oldalán elhelyezkedő nyirokmirigyeket is eltávolították (D2 + paraaortikus blokk, más közleményekben D3 vagy D2+). A résztvevő sebészek D2 dissectiot korábban már legalább 100 esetben végeztek. A demográfiai csoportjellemzők hasonlóak voltak minden tekintetben.

A műtét során szignifikánsan több cholecystectomy, bal oldali adrenalectomia, splenectomy és pancreas resectió történt a D4 csoportban. Természetesen az eltávolított nyirokcsomók átlagos száma is itt volt a magasabb (68,7 db vs 42,7 db). A paraaortikus nyirokcsomókban 9%-ban találtak áttétet.

A transzfúziós igény és a postoperatív komplikációk aránya a D4 csoportban szignifikánsan magasabb volt, ezeket külön nem részletezik, de közülük 4 halállal végződött. A D2 csoportban 1 haláleset volt, de nem komplikáció miatt. A különbség itt már nem szignifikáns.

Az öt éves túlélésben nem mutatkozott szignifikáns különbség (52,6% D2 vs 55% D4), akkor sem, ha a stádium szerinti alcsoportokat vizsgálták. Szintén nem mutatkozott túlélési előny, ha a splenectomizált és pancreas resecált csoportokat külön vizsgálták. A vizsgálat tehát megcáfolta azt az általános ázsiai nézetet, hogy a nyirokcsomó dissectio fokának növelésével lehetne az előrehaladott gyomorrák túlélési esélyeit növelni, még gyakorlott centrumokban végezve sem. Ezek szerint az N2 stádiumba sorolt betegek eddig is világszerte alacsony gyógyulási esélyeit más módszerekkel kell javítani.

Egy másik prospektív randomizált tanulmány eredményét ismertetik Sasako és mtsai (7). A T2-T4 stádiumba tartozó eseteket 24 klinika bevonásával operálták, azokat két csoportba randomizálva, 1995 és 2001 közt. D2 szintű nyirok dissectio történt 263 esetben, míg 260 esetben ezt kiegészítették paraaortikus dissectioval is. A betegek adjuváns terápiában nem részesültek. A vizsgálati cél az átlagos túlélésbeli különbség kimutatása volt. A szövődmények aránya a csak D2 műtétnél alacsonyabb volt (20,9% vs 28,1%) nem szignifikáns mértékben, a halálozás hasonló volt. Átlagosan a műtéti idő 63 perccel, a vérvesztés 230 ml-rel volt több a paraaortikus kiterjesztésnél. Az öt éves túlélésben nem volt különbség a két csoport közt (69,2% vs 70,3%) csak úgy, mint a recidiva mentes túlélésben. Így ez a vizsgálat sem támogatja a D2 szinten túli kiterjesztést.

A lymphadenectomy kiterjesztésének “evidence based” áttekintését tűzték ki célul Yang és mtsai (8). Ehhez internetes adatbázis keresést és elemzést, illetve személyes kommunikációt végeztek mely alapján 31 randomizált klinikai tanulmányt azonosítottak. Ezek közül 14 bizonyult alkalmasnak további analízisre, 3432 esettel. Két fő elemzést végeztek, egyrészt a D1 és D2 szintű dissectio másrészt a D2 és D3 szintű dissectio összehasonlítását.

A D1 és D2 műtétek közt nem találtak szignifikáns különbséget a 3 éves és 5 éves túlélés tekintetében (56,3% vs 51,3% és 48,7% vs 49,7%) Az operatív mortalitás (3,6% vs 7,1%) a morbiditás (25,5% vs 43,3%) kedvezőbb volt a D1 típusú dissectiónál. A D2 és D3 műtétek közt nem volt szignifikáns eltérés a mortalitási (2,3% vs 2,2%) és morbiditási (24,7% vs 29,6%) adatok közt. Releváns túlélési adatokat megfelelő forrás hiányában itt nem tudtak meghatározni.

Ennek az elemzésnek az alapján megállapíthatjuk, hogy még a megfelelő evidenciát szolgáltató randomizált tanulmányokból sem lehet biztos tényeket megállapítani. Ennek oka az időközben zajló technikai fejlődés, a műtétek és osztályozási rendszerek módosulása, bizonyos kategóriák különböző értelmezése, különböző esetszámú és így eltérő gyakorlottságú sebészek szereplése stb. Így még évtizedes vizsgálati háttér alapján sem lehet eldönteni, hogy melyik típusú nyirokcsomó eltávolítási szint az, ami adott stádium esetén a beteg prognózisát javítani fogja elfogadható szövődményarány mellett. Jelenleg sem a D2 sem a D3 szint nem szolgáltat bizonyítottan előnyös hatást.

A cardia rákok kezelésével már a korábbi években is számos közlemény foglalkozott, összehasonlítva a transthoracalis és hasi megközelítésből végzett resectiók túlélési eredményeit. Ezekből az derült ki, hogy ha az onkológia radikalitás biztosított a hasi megközelítést kell preferálni a több szövődményt okozó mellkasi megközelítéssel szemben. Most az életminőségi mutatók szempontjából

hasonlították össze a két beavatkozást Barbour és mtsai (9). 2000 és 2003 közt 63 beteget operáltak cardia rák miatt, 20 esetben hasi, 43 esetben mellkasi megközelítésből. A mellkasi csoport fiatalabb volt, és jobb volt az ASA értéke is, ami már előzetes betegszelekcióra utal. A vizsgálat során a műtét előtt és 6 hónappal a műtét után felvett életminőségi mutatókat hasonlították össze azonos csoportokon belül. A műtét előtti teszt a mellkasi csoportban jobb értékeket mutatott, ami fent említett kor és ASA eltérésnek tulajdonítható. Ezzel szemben a műtét utáni teszt során szignifikánsan rosszabb értéket kaptak a mellkasi csoportban a mutatók többségében, míg a hasi csoportnál csak a fájdalom a hasmenés és az étvágytalanság tekintetében. Így ezzel a vizsgálattal az életminőség tekintetében is alátámasztották a korábbi onkológiai szempontú vizsgálatok hasi megközelítést preferáló ajánlását. Az életminőség ebben a betegcsoportban azért is különösen fontos, mert a gyógyulási arány alacsony és az átlagos túlélés rövid. Erre az időszakra pedig a hasonló túlélési mutatót biztosító eljárások közül az életminőséget kevésbé rontót kell választani.

Az előző évben már esett szó az újabban használt nyirokcsomó érintettségi arány prognosztikai megbízhatóságáról, mely egy ígéretesnek tűnő tényező. Ennek kurativitást és non-kurativitást jelző arányát vizsgálták Yamashita és mtsai (10). Kuratív értékű gyomor resectiok után 382 esetben vizsgálták a különböző jellemzők prognosztikai értékét. Az IB és III. stádium közti esetek közt jelentős prognosztikai tényezőnek bizonyultak a CEA a CA 19-9 és az NS 19-9 glyco-lánc antigének, a TNM stádium, a vasculáris invázió és az említett ND 40 tényező (nyirokcsomó érintettségi arány 40% felett). Multivariancia analízissel már csak a CEA szint és az ND 40 faktor mutatkozott szignifikánsnak. Ez az érintettségi szint nagyban valószínűsítette a gyomorrák inkurabilitását ebben a vizsgálatban. Ezt az eredményt meg kell még erősíteni más beteganyagon is, és keresni kell olyan összefüggéseket mely korábbi stádiumban is kiemeli a később ezzel a fakorral inkurábilisnak azonosítható eseteket.

A hereditær gyomorrák szűrése, kezelése

A gyomorrák incidenciája az utóbbi években némileg csökkent, bár ezen belül a cardia rákok száma jelentősen fokozódott. A Lauren beosztás szerinti intestinális típusba tartozó daganatok inkább a korrallal és környezeti ártalmakkal mutatnak kapcsolatot, míg a diffúz típusra a fiatalabb kor, és a pecsétgyűrű sejtek jelenléte jellemző. A gyomorrák kb. 10%-a mutat családi halmozódást, és ezek egy kisebb részét alkotja a diffúz hereditær típus (össz. gyomorrák 1-3%-a). Az öröklésmenet autózóm domináns, magas penetranciával, amit az E-cadherin gén mutációja okoz. Ez egy transzmembrán reguláló fehérje, ami a sejt differenciálódását szabályozza, így tumor suppressornak is tartható. A gén hibája egyébként lobuláris emlőrákot is eredményezhet, emellett colorectális és prostata rák kialakulásában is feltételezik szerepét. Cisco és mtsai 10 profilaktikusan operált esetük kapcsán tesznek javaslatot a szűrésre és a kezelésre (11). A gén azonosítása elsődleges szempont, mert ez alapozza meg a műtéti indikációt. A szűrés indokolt azokban a családokban, ahol több mint 2 diffúz gyomorrák fordult elő 50 éves kor előtt, vagy több mint 3 bármilyen korban, vagy 35 év alatt akár egy esetben. Ha egy családban egy diffúz gyomorrák mellett egy lobuláris emlőrák, vagy pecsétgyűrű sejtes vastagbélrák, vagy önmagában halmozottan lobuláris emlőrák fordul elő szintén indokolt a szűrés. Ezt mindig a már beteg egyénen kell kezdeni, mert sajnos a mutáció nem mindig igazolható gyanús klinikai konstelláció esetén sem. Ha legalább egy esetben sikerül igazolni, akkor érdemes az egész családra kiterjeszteni a szűrést. Ahol nem mutatható ki a defektus, attól még ott is lehet öröklődő a betegség, csak egy másik gén vagy fehérje inaktivációs mechanizmus állhat a háttérben, amit ma még nem ismerünk. Ha kimutatott a génhiba, a mai álláspont szerint profilaktikus standard totális gastrectomiát kell ajánlani az érintettnek, részleges gyomor resectiót végezni nem szabad. A műtét időpontjának 5 évvel fiatalabb korban kell történnie, mint a legfiatalabb rákos beteg a családban volt (a legfiatalabb közölt irodalmi eset 14 éves volt). A profilaktikusan eltávolított gyomorban a szerzők anyagában minden esetben kimutatható volt már a diffúz rák kezdeti stádiumban, több fókuszban. Az irodalomban ismertek azonban olyan esetek is amikor nem volt azonosítható tumor. A közlések alapján ma a penetranciát férfiben 40-67%-nak, nőben 63-83%-nak tarjuk, amihez még 20-40% penetranciával csatlakozik a lobuláris emlőrák. A beteggel ismertetni kell termé-

szetesen a totális gastrectomia 2-4 százalékos mortalitási, és nagyon magas egész életet elkísérő morbiditási rizikóját (hasmenés, fogyás, táplálkozási zavar, dumping sy. stb.) Így lesznek olyanok, akik a műtétet elutasítják. Nekik a kétévente végzett chromoendoscopiával és mély biopsziával egybekötött kontrollt lehet javasolni, de erről tudni kell, hogy sok leírt esetben teljesen ineffektív a mélyebb rétegben kifejlődő lapszerint tovakúszó folyamat miatt. A nőknél ezen kívül 25 éves kortól az emlő rendszeres képalkotós vizsgálata is indokolt.

A kiújult gyomorrák kezelése

Közismerten rossz a recidiváló gyomorrák prognózisa, és általában onkológiai kezelést tartanak megfelelőnek. Song és mtsai megvizsgálták, milyen esetben van jogosultsága a sebészi kezelésnek ilyen esetekben (12). Retrospektív módon elemezték 347 recidiv gyomor tumorban szenvedő betegüket, akiket 1989 és 2002 közt operáltak. A recidíva fő helyei a peritoneum (41,7%), a nyirokcsomók (24,6%), a máj (15,5%) és a maradék gyomor (8,2%) voltak. Közülük a képalkotók 61 beteget mutattak alkalmasnak sebészi megoldásra (17%). Ezek a betegek eredetileg 10 esetben I., 16 esetben II., 14 esetben III. és 10 esetben IV. stádiumúak voltak. A vezető indikációk az ileus, a gyomorcsonk rák és tapintható hasi tumor voltak. Teljes recidíva eltávolításra 15 esetben volt mód (össz. recidíva 4,3%-a, operált esetek 24,6%-a) Ez teljes makroszkópos tumor eltávolítást és negatív resectiós széleket jelentett. A tumort 10 esetben a gyomorcsonkból, 2 esetben a májból, 3 esetben a petefészkekről tudták eltávolítani. A többi esetben csak exploráció, bypass vagy stomaképzés történt. A műtét után 57 beteg kapott chemoterápiát. A kompletten resecáltak átlagosan 52,2 hónapig, a palliáltak 13,1 hónapig az exploráltak 8,7 hónapig éltek túl.

A levont tanulságok a következők: a recidiv eseteknek nagyon kis százalékban van esélye komplett resectióra, de ha ez sikerül viszonylag hosszabb túlélésre lehet számítani. A gyomorcsonkban a kiújulás a genetikai háttér miatt mindenhol előfordulhat, nem csak az anastomosisban, és emiatt az endoscopos kontrollt 5 év múltával sem lehet elhagyni. Ha nem sikerül a recidíva komplett eltávolítása, a palliáció nem sokkal javítja az életkilátásokat chemoterápia mellett sem.

Igen érdekes új teóriát próbálnak megfogalmazni Klinge és mtsai a gyomorrák kiújulásának kockázatáról, ami szerintük az időben konstans (13). Ha abból a feltevésből indulnak ki, hogy a kiújuló gyomorrák mindig egy hátra maradt tumorsejt csoportból indul ki, melyben sejtek száma az osztódással exponenciálisan nő, akkor a kiújulás a műtéthez közeli időszakban valószínűbb, később az esélye csökken. Állatkísérletekben a kívülről beültetett tumorsejtek valóban így viselkednek, és a sejtszámtól függően előbb vagy utóbb exponenciálisan növekvő görbe mentén jelennek meg a metastasisok, amíg ez el nem éri a maximumát, amikor a görbe ellapul. Így egy lapított, S alakú görbe alakul ki, ami kísérletesen is igazolt. Ha ez emberben is így működik, akkor a kiújulási valószínűség is hasonló S alakú görbének megfelelően alakulna.

Ennek ellenőrzésére 1975 és 2001 közt operált betegük közt 619 gyomorrákos beteget operáltak, akik közül 446 adatai voltak alkalmasak az elemzésre. Az esetek 76% meghalt recidíva miatt, 24%-uk pedig legalább 5 évvel túlélte a műtétet kiújulás jele nélkül, így őket gyógyultnak tekintették. A gyógyult eseteket kivették a csoportból, mivel ezek végig egy külön kategóriát alkotnak. A recidivált betegek összesített túlélési görbét ábrázolva megpróbálták azt egy matematikai függvénnyel leírni, és azt kapták, hogy az nem egy exponenciális görbe, hanem egy lineáris függvény lesz, melynek megvan az állandó havi kiújulási rátája és az konstans az idő előrehaladtával. Ez a 76% tumorban meghalt betegnél egy állandó havi $6,9 \pm 2\%$ halálozási incidenciával. Ha az emelkedett CEA értékű betegeket külön vizsgálták, akkor is hasonló összefüggéshez jutottak, természetesen magasabb kiújulási konstanssal. CEA emelkedés nélküli betegeknél ez az érték 5,6%/hó, emelkedett CEA értékkel 10%/hó volt. A matematikai modellel készített túlélési görbék nagyon közeli korrelációt mutattak a valós görbékkel ($r > 0,99$). Mások által közölt túlélési adatokra is elvégezték a számítást és hasonló lineárisan futó összefüggést találtak. Ezt azzal az elmélettel magyarázzák, hogy nem csak a visszamaradt tumorsejt okozza a kiújulást, hanem a betegben meglévő carcinogén környezet, mely mint a magot a

föld kitermeli az újabb tumort, ezért az elmélet neve “seed and soil hypothesis”. Így nem egy osztódásnak indult majd exponenciálisan szaporodó tumoros sejttömeg jelenik meg, hanem a tumoros folyamat újdonszerűsége a carcinogén környezetben és emellett persze a visszamaradt tumorsejtek is szaporodhatnak. A különböző stádiumok közti eltérést pedig bizonyos eltérő biológiai markerek jelenléte okozza, mint például a CEA. Ezzel az elmélettel könnyebben magyarázható pl. azonos típusú tumorsejtek molekuláris biológia jellemzőinek különbözősége. Azt is meg lehet magyarázni, hogy miért gyógyulhatnak meg előrehaladott állapotú, és miért újulnak ki alacsony stádiumú daganatok, és miért csak limitáltan alkalmazhatók a használt stádium beosztások a rizikóbecslésre. Arra is ösztönözhet, hogy más típusú daganat ellenes gyógyszereket fejlesszenek ki, mert sejt regulációt illetve a carcinogén környezet is meg kell változtatni a gyógyuláshoz. Továbbá ha ez az elmélet igaz, az adjuváns kezelést sokkal hosszabb ideig kellene adni, mert a kiújulási rizikó az idő elmúltával nem csökken, hanem végig konstans marad.

Természetesen hangsúlyozni kell, hogy itt egy hypothesisról van szó, de érdemesnek tűnik további vizsgálata, mert ha csak rész igazságot is tartalmaz, akkor akár a gyógyítás számára fontos előrelépést is rejthet magában.

A gyomorrák palliatív sebészete

Az inkurábilis gyomorrák esetén végzett resectiós műtétek értelmét vizsgálták Park és mtsai egy eddig kevésbé hangsúlyos szempontból (14). Ezeket a műtéteket eddig sokszor válogatás nélkül a palliatív kategóriába sorolták, melynek közös elméleti indikációja az élet meghosszabbítása és/vagy a komplikációk megoldása, megelőzése lenne. Azonban Miner 2004-ben javasolt beosztása ezt módosította. Ugyanis igazi palliatív műtét csak az, amelyik a műtétkor már fennálló komplikációtól szabadítja meg a beteget, mint a vérzés, stenosis vagy perforáció. Ha nem ez a resectio oka, és a műtét nem kuratív, akkor ez egy non-palliatív kategóriába sorolandó, így 3 típusú resectio képzelhető el: kuratív, palliatív és non-palliatív. Ez utóbbi típusú beavatkozás értékét vették górcső alá 1996 és 2005 közt nem kuratív céllal operált 302 betegükönél. Ezek közül alapos retrospektív elemzéssel 128 esetet találtak, akik műtetre kerültek metastaticus gyomorrák miatt, de az akkor lényeges tünetet nem okozott. Ezt a non-palliatív csoportot kettéosztották, egy resecált csoportra és egy nem resecáltra. Valójában a két csoport több jellemzőben is szignifikánsan eltért: az általános állapot, a T stádium, a peritoneális érintettség és a metastasisok száma kedvezőbb volt a resecált csoportban, ami a sebészek döntését is valószínűleg befolyásolta a műtét során. A 72 resecált betegnél 46 esetben totalis, 26 esetben subtotalis gastrectomia történt. Az 56 nem resecált beteg 43 esetben csak exploration, 13 esetben GEA felhelyezésen esett át. Az operált csoportban 12,5%-ban fordult elő komoly szövődmény mely halálozáshoz nem vezetett (anastomosis elégtelenség, pneumonia, pancreas fistula, nyirokascites és lassult gyomorürülés). A nem resecált csoportban egy sebgyógyulási probléma fordult elő. Akinél lehetett adjuváns chemoterápiát adtak, a resecált csoportban 65,3% a nem resecáltban 35,7% kapott legalább 3 ciklus kezelést.

Az átlagosan 12,1 (1,4-69 hó) hónapos követési idő alatt 123 beteg vesztette el, mindössze 5 túlélővel, ami nem meglepő. A resecált csoport átlagos túlélése 12 hó, a nem resecálté 4,8 hó volt, ami ugyan szignifikáns különbség, de az utóbbi csoportba eleve lényegesen rosszabb életkilátású betegek kerültek. A túlélést befolyásoló tényezőket keresve a tumortömeg nagysága és az adjuváns chemoterápia közt találták összefüggést, de a multivariancia analízis csak a chemoterápiát igazolta szignifikáns tényezőnek. Ezután megnézték a csak resecált és az operált majd adjuváns terápiában részesült betegek túlélését, és a csak resecált csoport szignifikánsan rosszabb eredményt mutatott, ami viszont megegyezett a nem resecált de chemoterápiával kezelt csoporttal. Tehát azok az eleve rosszabb állapotú nem resecált betegek akik chemoterápiát kaptak, ugyanaddig éltek, mint akiket csak resecáltak. Tovább vizsgálva a két csoportot, a követés során szükséges újabb beavatkozásokat is megnézték (stentelés, tágitás, PEG, műtét, stb.). A resectiós csoportban az első újabb beavatkozásig 287 nap telt el átlagosan, ami szignifikánsan hosszabb, mint a nem resecált csoport 164 napja. Viszont újabb hasi műtetre csak a resecált csoportban volt szükség, ezek mind tumoros ileus miatt, főként stomaképzést jelentettek. Ennek oka szerintük a resectiós műtét után kialakuló adhesiókban előszeretettel kifejlődő carcinoticus góccok lehetnek.

Viszont egy nem resecált betegnél sem fordult elő obstructio, vérzés vagy perforatio, ami tényleges palliatívot követelt volna. Megállapítják, hogy a nem palliatív resectiónak nincs szignifikáns jelentősége az incurabilis gyomorrák túlélésében, és csak nagyon szelektált jó állapotú betegcsoportnál indokolt chemoterápiával kiegészítve. Az egyre jobb chemoterápiás protokollok önmagában a resectióval megegyező túlélési esélyt biztosítanak. Az első műtétkor tünetmentes betegnél pedig csak sokkal kisebb eséllyel fog újabb műtetet igénylő szövődmény kialakulni, mint azt általában gondolják.

Hogy az irodalom eltérő álláspontjait is megismerjük, Kim és mtsai közleményét részletezzük, akik szintén a palliatív gyomor resectio értelmét taglalják, 1986 és 2000 közt operált gyomorrákos beteganyagukon (15). Közülük 466 esetben végeztek palliatív resectiót, 164 esetben pedig csak exploratíót vagy bypasst. A két betegcsoport közt a tumor méretben (resectiós csoportban kisebb) elhelyezkedésben (nem-resecált csoportban több az egész gyomorra kiterjedő) és a carcinosis arányában (resecált csoportban kevesebb) volt eltérés. A máj áttétekben és szövettani típusban nem volt különbség, mint ahogy egyéb demográfiai jellemzőben sem. A resecált csoportban az 5 éves túlélés 7%, míg a nem resecált csoportban a 2 éves túlélés 6,2% volt, 3 éves túlélés pedig már nem volt, ami szignifikáns különbség. Az egyetlen szignifikáns prognosztikai faktor a peritoneális érintettség volt.

Ezek alapján a cikk javasolja a resectiót non-kuratív céllal is, de az előző cikk tükrében néhány körülményre fel kell hívni a figyelmet. Ezek a műtétek nem valódi palliatív célúak voltak (lásd előbb), bár ők így nevezik, így nem tudjuk hány esetben és melyik csoportban volt komoly szövődmény már az első műtét idején, ami valóban indokolhat resectiós és túlélési előnyt. Szintén nem részletezik a betegek állapotát a két csoportban ami a túlélés fontos tényezője lehet. Emellett a betegek nem részesültek adjuváns chemoterápiában, ami ismerten javít a túlélési eredményeken. Ezért az előző cikk óvatosabb indikációs felfogása inkább ajánlható.

A gyomorrák laparoszópos kezelése

Laparoscopos gyomor resectioról az egyik legnagyobb esetszámú közleményt publikálták Tanimura és mtsai, akik 1998 és 2006 közt 612 betegnél végeztek laparoscopos gyomorműtetet (16). Az átlagos életkor 64,1 év volt, 2-szeres férfi dominanciával. Az indikációs kritérium T 1-2 és N0-1 stádiumú, nem csak korai gyomorrák volt. A műtéti lépések a nyitott műtéttel megegyeztek, és D1 vagy D2 szintű nyirok dissectiot is magukba foglaltak. A gyomor resectiós vonalának meghatározásához preoperatív endoscopos tus jelölést használtak. Distalis resectio 485 esetben, proximális 42 esetben és totalis gastrectomia 85 esetben történt. A specimen eltávolításához 3-4 cm-re megnagyobbították az egyik port helyét. Az átlagos műtéti idő 248 perc (144-348 min), a vérvesztés 193 ml (10-770), az eltávolított nyirokcsomó szám 29,2 db volt. Az eredményeket hasonló stádiumú nyitott műtétekéhez hasonlították. A műtéti idő a laparoscopos beavatkozásoknál szignifikánsan hosszabb volt a 184 perces nyitott átlaghoz képest, a vérvesztés szignifikánsan kevesebb. A kivett nyirokcsomók számában nem volt szignifikáns különbség. Szövődményük 1,3%-ban varratelégtelenség, 1,5%-ban pancreatitis, 0,7%-ban duodenum csonk elégtelenség és 1,5%-ban sebgyógyulási zavar volt. Mortalitással ez a sorozat nem járt. Érdekes, hogy fő eredménynek a gyorsabb felépülést tartják, ami 11,8 napos ápolást jelent. Ez Európában a nyitott műtéteknél is csak egy átlagos, elfogadható érték lenne, viszont náluk a nyitott műtétek ápolási ideje 22,1 nap, amihez képest a feleződés már jelentős előrelépésnek tartható. Egyébként a cikk inkább technikai jellegű, és a rövid utánkövetési idők miatt (2006-ban zárták le) még nem vonható le megbízható túlélési eredmény. A technikát viszont kiforrott megbízható módszernek tartjuk korai gyomorrák kuratív műtétjére.

Nem csak technikai, hanem onkológiai szempontból is elemzik eseteiket Zhang és mtsai (17). Az összes, laparoscopos technikával operált 404 esetüket elemzik az 1998 és 2007 közti időszakban. Mivel 13 esetben konverzió történt (3,2%), 391 beteget ismertetnek részletesen.

A stádium 94,9%-ban I., 4,3%-ban II. volt. A leggyakoribb műtéti típus a distalis gastrectomia (43,5%) a pylorus kímélő gyomor resectio (33%) a proximális resectio (10,2%) és az ék-szegmens

resectio (9,7%) voltak. Az átlagos proximális resectiós szél átlagosan 3,73 a disztális 5,31 cm-nek igazolódott. A proximális resectiós szél érintett volt egy EMR és egy pylorus kímélő resectio kapcsán, mely miatt ezeket a műtéteket később kiterjesztették. Egy műtéten belül 12 esetben volt szükség ismételt resectióra elegendő hosszúságú resectiós szél elérésére. A nyirokcsomó dissectio szintje 80%-ban D2 szint alatti volt, amit indokolhat a korai esetek dominanciája. Átlagosan 22 nyirokcsomót távolítottak el, az áttétes arány 8,4% volt.

Előrehaladottnak ítélt 43 esetükben D2 szintű műtétet végeztek, döntően distalis resectióval kombinálva (88%). Ezek adatait 2006 és 2007 közt nyitott módszerrel operált 53 esetükhöz hasonlították. A proximális resectiós szél szignifikánsan hosszabb volt nyitott műtét során, (4,99 vs 4,06 cm), a distalis szélnél ez nem volt igazolható. Az eltávolított nyirokcsomók száma hasonló volt (30,7db vs 33,1 db). Az érintett nyirokcsomók száma a nyitott csoportban szignifikánsan több volt, ami szintén a beteg szelekcióra utal.

Port site metastasis nem volt, és 4 kiújulást észleltek, ami 3 esetben a peritoneumon, 1 esetben a májban jelentkezett. Lényegesnek tartják a laparoscopos műtétek során a tussal vagy clip-pel előzetesen megjelölt tumort, a megfelelő resectiós szél biztosítására. Az I. és II. stádiumú betegek a laparoscopos technikára biztosan alkalmasak, mert itt nem feltétlenül indokolt a D2 szintű nyirokcsomó eltávolítás, mely technikailag laparoscoppal is ugyanolyan minőségben elvégezhető mint nyitottan, de sokkal bonyolultabb és nehezebb az eljárás.

Nemcsak korai, hanem előrehaladott rák esetében is laparoscopos technikával végzett műtéteiket elemzik Hwang és mtsai (18). A laparoscoppal asszisztált beavatkozásokat, mely egy 5 cm-es minilaparotomiát is magába foglalt a specimen eltávolítására és az anastomosis elkészítésére, distalis elhelyezkedésű daganatok esetén végezték. A staging során a tumor mélységében nem érinthette a subserosális réteget, és nem merült fel áttét lehetősége sem a nyirokcsomókban. Így 45 beteget választottak be, akik adatait 83 T2 stádiumú hasonló daganat miatt hagyományosan resécált esetükkel hasonlították össze. A betegek adatai szignifikánsan nem különböztek a két csoport közt, kivéve az anamnesticus hasi műtétet mely a laparoscopos csoportban volt több. Konverzióra két esetben került sor, vérzés és serosális érintettség miatt. A nyirokcsomó dissectio mértéke nem különbözött a csoportok közt, a magas rizikójú esetekben egyaránt D1+, a többi esetben D2 resectio történt.

Szignifikánsan hosszabb műtéti időt (255 vs 208 perc), kevesebb vérvesztést (333 vs 440 ml), rövidebb postoperatív ileust (6,7 vs 7,8 nap) tapasztaltak a laparoscopos csoportban. A kórházi ápolás is rövidebb volt, de nem szignifikánsan, ez a szempont Ázsiában kevésbé lényeges. A szövettani feldolgozás során a stádium megoszlásban, a resectiós szélek hosszában, az eltávolított nyirokcsomó számban nem volt szignifikáns különbség. Az átlagosan 23 hónapos követési idő alatt 13,3%-ban észleltek kiújulást a laparoscopos és 20,4%-ban a nyitott csoportban, egy esetben észleltek port site metastasist. Úgy ítélik meg, hogy a serosát nem elérő distalis tumorok esetében az alkalmazott technika a nyitott műtéttel megegyező eredménnyel végezhető, hosszabb műtéti idő mellett, de kedvezőbb felépülési mutatókkal.

Általában csak esetismertetésként található közlés a laparoscopos intragastricus (transgastricus) műtétekről. Franklin és mtsai 1996 és 2007 közt végzett beavatkozásaikról számolnak be (19). Ez összesen 12 eset, mely az irodalom egyik legnagyobb szériája. Ez jól mutatja a módszer limitált alkalmazhatóságát. Eseteik mind olyan elváltozások voltak, melyeket az endoscopos szakember nem eltávolíthatónak minősített. A műtétnél ún. randevú technikát alkalmaztak, mely a laparoscop és az endoscop egyidejű használatát jelentette. Hasüregi insuffláció után a Treitz szalagnál leszorították a vékonybelet, majd a gyomrot is felfűjték az endoscoppal, hogy a behatoláshoz a legjobb helyet kijelöljék, és hogy könnyű legyen az intragastricus trokár behelyezés. Erre egy ballonos trocárt használtak, de ennek híján jó megoldás a gyomor elülső falának hasfalhoz rögzítése két tartó öltéssel. További portnak 2 mm-es méretűeket választottak, majd az adott elváltozást 1 cm-es biztonsági széllal távolították el. A gyomor elülső falán a nyílásokat öltésekkel zárták, majd endoscopos felfűjással ellenőrizték azok megbízhatóságát. Az elváltozások 5 esetben korai gyomorrák, 2 esetben carcinoid, 3 esetben duodenális

adenocarcinoma 2 esetben malignus cardia polyp voltak. Szövődmény, konverzió nem fordult elő, de két esetben az intraoperatív szövettan széli érintettséget jelzett így laparoscopos ékresectióval fejezték be a műtétet. Átlagosan 36 hónapos utánkövetésük alatt recidíva nem fordult elő. A módszert megbízhatónak tartják, mely ugyan szűk indikációval alkalmazható, de adott esetben endoscoppal már nem megoldható, laparoscoppal pedig kívülről nehezen elérhető lokalizációban biztosítja a minimálisan invazív műtét előnyeit.

A sentinel technikáról

Többször kerültek a sentinel technikáról szóló cikkek referálásra korai gyomorrákos betegeknél végzett vizsgálatoknál. Az ezzel foglalkozók megbízhatónak tartják a módszert, különösen kettős jelölést és fluorescens technikát használva. Az utóbbi időben emellett egyre többet foglalkoznak a micrometastasisok jelentőségével, mely eléggé vitatott. Létezésük viszont biztosan igazolt, a daganatból erednek, és terjedésük elvileg a nyirokutak mentén lehetséges. Ha ennek a korai áttét típusnak a terjedését vizsgáljuk igazolhatjuk, hogy valóban a sentinelnek tartott csomóban jelenik meg elsőként a tumor. Ezt végezték el Ishii és mtsai, 1993 és 2002 közt operált 243 betegük vizsgálatával (20). Ezek közül minden esetben sentinel jelölést végeztek intraoperatív patent kékes technikával. Közülük 35 esetben olyan daganatot találtak mely a submucosába vagy a muscularis propriába tört, de a szokványos HE festéssel nyirokcsomó metastasist nem adott. Összesen 1028 nyirokcsomót metszettek 25 microméteres távolságokban 4 micronos szeletekbe, majd a 24094 mintát anti-cytokeratin immunhistochemiával vizsgálták. Mindössze a betegek 11%-ban találtak micrometastasist, 6 nyirokcsomóban, melyből 4 a sentinelnek igazolt nyirokcsomóban volt, 2 pedig ugyanabban az elvezetési területben a már érintett sentinel csomón túl. Olyan nyirokelvezetési területen mely a sentinel régió kívül esett volna, egyetlen betegnél sem találtak micrometastasist. Sajnos továbbra is probléma a micrometastasisok intraoperatív kimutatása, melyre a sorozatmetszeten végzett immunhistochemia túlságosan hosszú eljárás, a PCR technikával végzett módszer pedig sok fals pozitív eredményt ad.

Ez a vizsgálat arra adott választ, hogy gyomorrák esetén a daganat terjedése a nyirokutakban a sentinel elmélet szerint zajlik, tehát a módszernek van jogosultsága. Ez azért fontos, mert a csökkentett invazivitású megoldásoknál a sentinel nyirokcsomó vizsgálatát többen ajánlják, a kiterjesztés pontos meghatározásához, míg mások az adott tumor lokalizációhoz tartozó nyirokrégió sentinel technikával irányított, de még mindig limitált radikalitású resectióját részesítik előnyben. A korábbi kiterjesztett invazivitású beavatkozások korai esetekben ezzel a módszerrel jelentősen visszaszorulhatnak.

A gyomor GIST kezelése

Bár az onkológiai konszenzus ajánlások csak a 2 cm alatti gyomor GIST esetén ajánlják a laparoscopos eltávolítást, a közlemények döntő többsége ezen felüli méret esetén is ezt a megoldást preferálja. Sexton és mtsai a jelenleg rendelkezésre álló egyik legnagyobb széria eredményét ismertetik, melyben 1995 és 2007 közt 61 esetet operáltak (21). Összesen 63 tumort távolítottak el, mert egy 18 éves nőnél 3 gócu folyamatot találtak. A daganat 7 esetben a cardiában, 19 esetben a fundusban, 17 esetben a corpuson, 18 esetben az antrumban és 2 esetben a pylorusban helyezkedett el. Antrectomiát 4 esetben, esophagogastrrectomiát 3 esetben, transgastricus resectiót szintén 3 esetben végeztek, a többi esetben ékresectió történt. Tumor ruptura nem fordult elő, és egy esetben volt érintett a resectió szél egy moribund beteg esetében, akinél laparoscoppal asszisztált endoscopos resectio történt. Konverzió 1 esetben történt vérzés miatt. A komplikációk aránya 16,7% volt, ezek közül 4,9% volt komoly (mélyvénás thrombosis, postoperatív vérzés, és légzési elégtelenség pneumonia miatt) Halálozás egy esetben volt, egy 92 éves férfit veszítettek el légzési elégtelenség miatt. A kórházi ápolás átlagosan 3,9 nap volt. Késői szövődmény 1 tágitást igénylő anastomosis szűkület és egy hasfali sérv voltak.

A szövettani vizsgálat az átlagosan 3,4 cm-es tumoroknál (0,4-9 cm) 48 esetben alacsony rizikót (76%), 6 esetben közepes (9,5%), 9 (14,5%) esetben pedig magas rizikót talált. Utóbbiak közül 3 esetben (össz. eset 4,9% -a) alakult ki máj, peritoneum és/vagy tüdő áttét, egy halálessel. Megállapítják, hogy a tapasztalat növekedésével a 2 cm feletti GIST is eltávolítható laparoscoppal a hosszú távú

túlélés romlása nélkül, de a rutin mellett a gondos esetkiválasztás is feltétele a jó eredménynek. Arról még nincsen kellően alátámasztott adat, hogy mely rizikó kategória esetén lenne indokolt a biológiai terápia alkalmazása akkor is, ha tumor ruptura nem történt és a resectiós szélek is épek, mert különösen a magas rizikójú csoportban ezzel feltehetően javítani lehetne a túlélési adatokon. Ilyen vizsgálatok már folynak, az eredményekre az elkövetkező években lehet majd számítani, ami feltehetően egy változást hoz majd a mai kezeléshez képest. Megemlítik, hogy a gyomor GIST valószínűleg az egyik jelölt lesz majd a NOTES technikával végzett beavatkozások közt, mivel elég a daganat egyben történő eltávolítása, ami varrógépekkel elvégezhető, és nem kell nyirokcsomó dissectiót sem végezni.

Egy kisebb szériát is meg kell említeni Japánból, azért mert a nyugati közleményektől eltérő eredményekről számol be. Nakamori és mtsai 1998 és 2003 közt 56 beteget operáltak gyomor GIST miatt (22). Szigorúbb indikációs feltételek miatt csak 25 beteget találtak alkalmasnak laparoszkópos eljárásra (44%), a többi esetben nyitott műtét történt. Ékresectio 17 esetben, intragastricus reszekció 8 esetben történt. Cardia körüli tumorok esetén nem végeztek laparoscopos műtétet. Tumor ruptura és széli érintettség nem fordult elő, konverzióra nem kényszerültek. Jelentős komplikáció sem korai, sem késői nem volt, és halálozás sem. Ennek ellenére a kórházi ápolás átlagosan 6,6 nap volt, ami majdnem duplája az amerikaiaknak, feltehetően Japánban ez nem annyira fontos szempont, mint azt más közleményben is látjuk.

A szövettani feldolgozás során az átlagos tumor méret 5 cm (1-15 cm) volt, a laparoscopos és nyitott csoportok közti különbséget nem ismertetik. Igen érdekes, hogy a rendszeres népességi gastroscopos szűrővizsgálat ellenére a várttal szemben a tumorok mérete jelentősen nagyobb volt, mint az amerikai közleményben. Feltehetően ennek a tumor extraluminális növekedési jellemzője lehet az egyik oka, de még ezzel is hasonló méretnek kellett volna mutatkoznia a felfedezéskor. A daganatok 23%-a volt alacsony, 41%-a közepes, és 36% százaléka magas kategóriájú, utóbbi 2,5-szerese az amerikai adatnak. Ennek egyik, de csak részbeni magyarázata lehet a nagyobb tumor méret, egyéb körülmény pedig nem ismert. A tumor 18%-ban újult ki, ami szintén több mint háromszorosa az előző szériának, de ez a sok magas rizikójú beteg ismeretében nem meglepő. Ebben a közleményben a túlélés egyetlen szignifikáns befolyásolója csak a tumor mitotikus aktivitása volt. Más közleményekben a mitotikus aktivitás és a méret együtt, tehát a rizikó kategória maga volt a meghatározó, illetve van olyan közlemény is mely csak a tumor méretet találta meghatározónak. Japán közleményhez illően megnézték a resectiós szélek méretének és a prognózisnak az összefüggését is, de a vártak és a korábban már leírtak megfelelően ezzel összefüggést nem találtak. Úgy tűnik, hogy a rendszeres szűréssel a gyomor GIST nem fedezhető fel korai stádiumban, eltérően a ráktól. Továbbra is megmarad a kérdés, hogy Japánban a GIST mérete miért nagyobb felfedezéskor, és miért agresszívebb a tumor viselkedése, mint nyugaton.

A tumor méret prognosztikai jelentőségét igazolták Lai és mtsai, akik 93 esetet ismertetnek 1996 és 2005 közti műteti anyagukban (23). Egy eset kivételével a tumort teljesen eltávolították, majd átlagosan 31 hónapos (11-112 hó) utánkövetésük során 16%-ban észleletek kiújulást. Csak 1 esetben volt a kiújult esetek primér tumora 4 cm alatt, és ezt a mérethatárt a prognózist szignifikánsan befolyásoló független tényezőnek azonosították. A 4 cm alatti esetek 3 éves betegségmentes túlélése 93% volt, az ennél nagyobbaké csak 56%.

Varia

Korábbi évek anyagában is esett már szó a teljes gyomoreltávolítás utáni reservoir és duodenum passage megőrzés szerepéről az életminőség alakulásában. Ez a téma az elmúlt évben is vizsgálatok tárgyát képezte, melyek közül Kalmár és mtsai azt elemezték, hogy a duodenalis passage megtartása mellett végzett aborális vagy orális pouch készítés javítja jobban a tápláltsági állapotot és az életminőséget (24). A prospektív randomizált tanulmányban 2002 és 2004 közt operált 27 beteg adatait hasonlították össze. Közülük 14 esetben 15 cm-es orális J pouchot képeztek a felhúzott Roux kacsából, melyhez vég-az-oldalhoz pozícióban szájaztatták a nyelőcsövet, majd a Roux kacsot distalisan átvágták és a duodenum

csonkhoz varrták. A jejunó-jejunális anastomosis vég a véghez pozícióban készült. A többi 13 esetben szintén vég-az-oldalhoz pozícióban szájaztatták a nyelőcsövet a Roux kacsba, majd azt distalisan átvágták és a duodenum csonkhoz varrták. A jejunó- jejunális anastomosisnál ebben a csoportban 15 cm hosszú antiperistalticus oldal-az-oldalhoz pozíciójú aborális pouchot alakítottak ki. A két csoportot 2 éven át követték 2 héttel, majd 6, 12 és 24 hónappal később végzett kontrollok során, ami részletes labor, motilitási, életminőségi, immunológiai és felszívódási teszteket jelentett. Azt találták, hogy a testsúlyban és az életminőségben szignifikáns eltérés egyik időpontban sem volt. Az orális pouch csoportban kedvezőbb tendenciát láttak a lipid felszívódásban 6 hónapnál, ami később eltűnt, és szignifikánsan jobb eredményt az összfehérje szintben és a napi étkezés számnál a 6. hónapnál, mely később szintén eltűnt. Az aborális csoportban láttak kedvezőbb tendenciát a szénhidrát felszívódásban minden időpontban.

Következtetésük az, hogy a duodenális passage megtartása sokkal döntőbb jelentőségű a felszívódásban mint a pouch jelenléte, így ha pouch felhelyezésére is sor kerül, akkor azt a technikailag sokkal egyszerűbb aborális pozícióban kell elkészíteni.

A radikális gyomorműtétek után jelentkező lymphorrhea ha nem is gyakori de ismert szövőd-mény. Ennek rizikótenyezőit és kezelését ismertetik Sheng-Zang és mtsai (25). Anyagukban, mely 1995 és 2007 közt operált eseteiket dolgozták fel, 1596 műtét után 53 esetben fordult elő ez a szövőd-mény (3,3%). Diagnosztikus kritérium a 200 ml-nél több, vért nem tartalmazó hasi váladék volt, mely amyaset nem, viszont triglyceridet jelentős mennyiségben tartalmazott. A betegeket stádium, a nyirok dissectio kiterjesztésének foka és a használt technika (ligatura vagy diathermia) alapján csoportosították és hasonlították össze. Azt találták, hogy a D1-D2 szintű lymphadenectomiánál szignifikánsan kevesebb nyirokcsorgás volt mint a D2 szint feletti kiterjesztésnél (1,9% vs 6,3%). A ligatura használata a dissectio során szintén szignifikánsan kevesebb ilyen esetet eredményezett, mint a diathermia (1,72% vs 5,36%). Tovább bontva a csoportokat azt találták, hogy a legkevesebb lymphorrhea a D1-2 + ligatura (0,9%) majd egyenlő mértékben a >D2+ligatura és D1-2+ diathermia (3%,+3,1%) végül legtöbb a >D2 + diathermia (10,5%) csoportban volt. Ezeket a betegeket 2001 előtt csak carentia + parenterális táplálás protokollal kezelték, így az átlagos napi drain hozam az első hét napon 455 ml (350-520) volt, és ez átlagosan 23,32 napig (7-38) tartott. Az octreotid zsír felszívódást gátló és nyirokér összehúzó-dást segítő hatásának megismerésével 2001 után a parenterális táplálást 3x0,1 mg octreotiddal egészítették ki, szignifikánsan javuló értékeket kapva a váladék mennyiségének, 274ml (220-370) és a szivárgás hosszának, 7,32 nap (5-19) tekintetében egyaránt.

Ismerve a lymphorrhea életminőségre kifejtett negatív hatását a D2 szint feletti lymphadenectomiát rutinszerűen nem ajánlják, ami egybecseng az onkológiai eredményekkel is, a nyirok dissectio során pedig diathermia helyett a ligaturát, vagy szövetforrasztó (Ultracision, Ligasure stb) technikát kell használni (utóbbiak nyirokcsorgást csökkentő hatásáról is jelentek már meg közlemények). A kialakult szövőd-mény kezelésében az octreotid adása pedig mindenképp indokolt

A gastropareticus betegek kezelése nem megoldott probléma. A betegség oka legtöbbször idiopathiás, majd a cukorbetegség, kötőszöveti betegségek és postoperatív szövőd-mények szerepelnek kórokként. A diagnózis kimondásához fontos a mechanikus obstructio kizárása. A terápia elsősorban konzervatív, diétás megszorítást, a vércukor szint normalizálását, antiemetikus és prokinetikus kezelést jelent, de a botulinus toxin endoscopos adását is kipróbálták. Invazív megoldásra végső esetben, csak ritkán került sor. Ez gastro- vagy jejunostoma beültetését, pylorus plasztikát, antrectomiát vagy gastrectomiát jelenthet. Ezeknél kevésbé invazív módszer a közelmúltban bevezetett elektromos gyomorstimuláló berendezés beültetése, melynek eredményéről Brody és mtsai közölték az irodalom eddigi legnagyobb anyagát (26). Ennek fiziológia hatásmechanizmusa ismeretlen, mivel a gyomorban spontán észlelhető alacsony frekvenciájú magas energiájú elektromos tevékenység helyett a készülék magas frekvenciájú alacsony energiájú impulzusokat generál. Ez a vizsgálatok szerint segíti a gyomor ellazulását ami a fájdalmat enyhítheti, de ezzel a javuló gyomorürülést magyarázni nem lehet. Összesen

50 betegnek ültettek be laparoscopos technikával stimuláló készüléket 2003 és 2007 közt. A betegek közt a nők domináltak (45:5), az átlagos életkor 40,8 év volt. Az alapbetegség 50%-ban ismeretlen, 40 százalékban diabetes mellitus, 3 esetben kötőszöveti betegség, két esetben postoperatív gastroparesis voltak. A két elektródát seromusculárisan implantálták a gyomorfalba, melyet belülről szimultán endoscopyval ellenőriztek. A hasfalban kialakított tasakba helyezték a külső ingerlő egységet, azt az elektródákhoz csatlakoztatva. Intraoperatív szövődmény, konverzió nem volt, az átlagos kórházi ápolás 1,7 nap volt. A betegeket 6 és 12 hónap multával ellenőrizték, az egy éves kontrollon 34 beteg vett részt. Eddig 6 beteg halt meg, független okokból. Egy speciális kérdőívvel történt az utánkövetés, mely a fájdalomra, hányásra, hányingerre, felfúvódottságra, korai teltségérzésre, mellkasi fájdalomra pyrosisra vonatkoztak. A műtét előtti és utáni értékeket vetették össze. Ezen kívül 27 esetben izotópos gyomorürülési vizsgálatot is végeztek. A tünetek közül egyenként a hányás, hányinger felfúvódottság és epigastriális égés tekintetében érték el szignifikáns javulást 6 és 12 hónaponál egyaránt. Az összesített tüneti értékek is szignifikáns javulást mutattak már 6 hónaponál, ami nem változott 12 hónapra. A gyomorürülési vizsgálat 11 esetben a vizsgált 27-ből normalizálódást, 10 esetben 50%-os javulást mutatott. Az összes betegre vonatkoztatva ez 2 óránál szignifikáns volt, 4 óránál is javult de ezt a szintet nem érte el. A diabeteses és idiopathiás esetek közt különbséget nem észleltek. Az átlagosan 22 hónapos követés alatt 3 beteg kapott jejunostomát a súlyos malnutricio miatt, 5 esetben a generátort át kellett helyezni fájdalom vagy elmozdulás miatt. A műszert 2 esetben kellett eltávolítani, egy esetben a beteg kérésére melynek megfogható orvosi indoka nem volt, egy esetben pedig gastrectomia történt súlyos dyspepsia miatt.

Megállapítják, hogy a gyomorstimuláló berendezés egy jó alternatíva a gyógyszeresen nem befolyásolható gastroparesis kezelésére, bár nem mindig hatékony különösen azokban az esetekben, amikor a vezető tünet a hasi fájdalom. Maga a beavatkozás veszélytelen, viszont a készülék drága.

Irodalom:

1. *Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, Sugimoto T és mtsai:* Clinicopathological features and medical management of early gastric cancer. *Am J Surg.* 2008 Feb;195(2):229-32.
2. *Ha TK, An JY, Youn HG, Noh JH és mtsai:* Omentum-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1703-8.
3. *An JY, Youn HG, Choi MG, Noh JH és mtsai:* The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. *Am J Surg.* 2008 Oct;196(4):587-91.
4. *Kim JJ, Song KY, Hur H, Hur JI és mtsai:* Lymph node micrometastasis in node negative early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Jun 21. [Epub ahead of print]
5. *Park JM, Kim JH, Park SS, Kim SJ és mtsai:* Prognostic factors and availability of D2 lymph node dissection for the patients with stage II gastric cancer: comparative analysis of subgroups in stage II. *World J Surg.* 2008 Jun;32(6):1037-44.
6. *Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I és mtsai; East Asia Surgical Oncology Group:* Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008 Apr;13(2):132-7.
7. *Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y és mtsai; Japan Clinical Oncology Group:* D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jul 31;359(5):453-62.
8. *Yang SH, Zhang YC, Yang KH, Li YP és mtsai:* An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Am J Surg.* 2008 Aug 21. [Epub ahead of print]
9. *Barbour AP, Lagergren P, Hughes R, Alderson D és mtsai:* Health-related quality of life among patients with adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction treated by gastrectomy or oesophagectomy. *Br J Surg.* 2008 Jan;95(1):80-4.

10. Yamashita K, Ooki A, Sakuramoto S, Kikuchi S és mtsai: Lymph node metastasis density (ND)-factor association with malignant degree and ND40 as “non-curative factor” in gastric cancer. *Anticancer Res.* 2008 Jan-Feb;28(1B):435-41.
11. Cisco RM, Ford JM, Norton JA.: Hereditary diffuse gastric cancer: implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7 Suppl):1850-6.
12. Song KY, Park SM, Kim SN, Park CH.: The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. *Am J Surg.* 2008 Jul;196(1):19-22.
13. Klinge U, Ackermann D, Lynen-Jansen P, Mertens PR.: The risk to develop a recurrence of a gastric cancer-is it independent of time? *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Mar;393(2):149-55.
14. Park SH, Kim JH, Park JM, Park SS és mtsai: Value of Nonpalliative Resection as a Therapeutic and Pre-Emptive Operation for Metastatic Gastric Cancer. *World J Surg.* 2008 Dec 4. [Epub ahead of print]
15. Kim DY, Joo JK, Park YK, Ryu SY és mtsai: Is palliative resection necessary for gastric carcinoma patients? *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Jan;393(1):31-5.
16. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Takemura M és mtsai: Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience with more than 600 cases. *Surg Endosc.* 2008 Mar 6. [Epub ahead of print]
17. Zhang X, Tanigawa N, Nomura E, Lee SW.: Curability of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: an analysis of 10 years' experience. *Gastric Cancer.* 2008;11(3):175-80.
18. Hwang SI, Kim HO, Yoo CH és mtsai: Laparoscopic-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Endosc.* 2008 Oct 15. [Epub ahead of print]
19. Franklin ME Jr, Portillo G, Trevino JM, Gonzalez JJ, Glass JL.: Laparoscopic intraluminal surgery for gastrointestinal malignancies. *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1709-13.
20. Ishii K, Kinami S, Funaki K, Fujita H és mtsai: Detection of sentinel and non-sentinel lymph node micrometastases by complete serial sectioning and immunohistochemical analysis for gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008 May 30;27:7.
21. Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, Eagon JC és mtsai: Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* 2008 Dec;22(12):2583-7.
22. Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, Tabuse K és mtsai: Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Am J Surg.* 2008 Sep;196(3):425-9.
23. Lai IR, Chen CN, Lin MT, Lee PH.: Surgical treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: analysis of 92 operated patients. *Dig Surg.* 2008;25(3):208-12.
24. Kalmár K, Káposztás Z, Varga G, Cseke L és mtsai: Comparing aboral versus oral pouch with preserved duodenal passage after total gastrectomy: does the position of the gastric substitute reservoir count? *Gastric Cancer.* 2008;11(2):72-80.
25. Sheng-Zhang L, Hong-Fei T, Zhong-Lin N, Yao-Jun Y és mtsai: Treatment and prevention of lymphorrhea after radical gastrectomy of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 Oct 10. [Epub ahead of print]
26. Brody F, Vaziri K, Saddler A, Ali A és mtsai: Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *J Am Coll Surg.* 2008 Oct;207(4):533-8.