

Pregledni prispevek/Review article

RAK ŽELODCA

GASTRIC CANCER

Franc Jelenc

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-01-28, sprejeto 2003-04-07; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. I: 33-6

Ključne besede: rak želodca; napovedni dejavniki; multidisciplinarni pristop**Key words:** gastric cancer; prognostic factors; multidisciplinary approach

Izvleček – Izhodišča. V primerjavi z rakom požiralnika incidenca raka želodca pri nas in po svetu upada. Umeščenost tumorjev se seli iz distalnega dela v proksimalno smer, proti kardiji. Kljub napredku v kirurškem zdravljenju raka želodca se napoved izida bolezni teh bolnikov v zadnjem desetletju ni bistveno izboljšala, predvsem zaradi prepozno ugotovljene bolezni. Sistemske in lokalne ponovitve bolezni so pogoste tudi po radikalni resekciji (RO) in razširjeni limfadenektomiji. Multidisciplinarni pristop z adjuvantno (pooperacijsko) in neoadjuvantno (predoperacijsko) kemoterapijo, radioterapijo oziroma kombiniranim zdravljenjem je predmet številnih študij. Problem pri študijah je razporejanje bolnikov glede na umeščenost tumorja, razširjenost bolezni, vrsto resekcije, obseg limfadenektomije, izkušnost kirurga ali ustanove. Vsak od teh dejavnikov lahko neodvisno vpliva na napoved izida bolezni.

Zaključki. V prispevku so predstavljeni najpomembnejši napovedni dejavniki pri zdravljenju raka želodca in principi zdravljenja raka želodca. Predstavljeni so tudi rezultati kirurškega zdravljenja raka želodca na kirurških oddelkih v Sloveniji. V zadnjih letih se je zmanjšalo število zdravljenih bolnikov z rakom na želodcu na kirurških oddelkih, medtem ko bistvenega izboljšanja zgodnjih rezultatov v zadnjih sedmih letih nismo dosegli.

Uvod

Rak želodca in rak na prehodu iz požiralnika v želodec predstavljata še vedno enega od najpogostejših rakov prebavil. Napoved izida bolezni je slaba predvsem zaradi prepozno odkrite bolezni. Tudi pri bolnikih, pri katerih lahko naredimo radikalno operacijo, je odstotek ponovitev bolezni velik. Kirurško zdravljenje bolezni je standardizirano. Na izboljšanje preživetja poskušamo vplivati z novimi metodami zdravljenja, kemoin- in radioterapijo, ki ju kombiniramo z operacijskim zdravljenjem.

Napovedni dejavniki

Na prognozo raka želodca vplivajo številni dejavniki. Najvažnejši dejavniki so: globina tumorske infiltracije (T), prizade-

Abstract – Background. In contrast to the incidence of esophageal cancer, the incidence of gastric cancer is decreasing in our country and worldwide. The location of gastric tumors is shifting from the distal portion of the stomach to the proximal stomach and the gastric cardia. Despite advances in surgical therapy for gastric cancer, the overall prognosis of patients with this disease has not improved markedly the past decades because, these tumors continue to be diagnosed at an advanced stage. Systemic and local recurrences are common even after complete tumor resection and extensive lymphadenectomy. Multidisciplinary approaches with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, or combined radiochemotherapy is the focus of many studies. The problem is in study design, to stratified patients according to tumor location, extent of tumor, type of resection, extent of lymphadenectomy, and experience of the surgeon or institution performing the resection. Each of these factors may independently influence to prognosis of the disease.

Conclusions. The most important prognostic factors in the surgical treatment of gastric cancer and the principles of the treatment of gastric cancer are presented in this article. The results of the surgical treatment of gastric cancer from different surgical departments of Slovenian hospitals are described. The number of the patients with gastric cancer have decreased in the past seven years. A significant improvement in the early postoperative results was not observed in the same period.

tost bezgavk (N) in prisotnost oddaljenih metastaz (M), ki jih tudi upošteva klasifikacija raka želodca TNM, ki je bila spreminjena leta 1997 (1). O Tis, ali »karcinoma in situ«, govorimo, kadar gre za tumor v epitelu brez prodora v lamino proprijo. Če je tumor omejen na mukozo in submukozo, gre za kategorijo T1, pri T2 tumor vrašča v proprijo muskularis ali subserozo. Kadar tumor serozo prerašča, a ne vrašča v sosednje organe, gre za kategorijo T3. Če tumor vrašča v sosednje organe, ga označimo s T4.

Kategorija N kaže število prizadetih bezgavk: o stadiju N0 govorimo, kadar ni zasevkov v bezgavkah, o stadiju N1, kadar so zasevki v 1 do 6 bezgavkah, o stadiju N2, če so zasevki v 7 do 15 bezgavkah in stadiju N3 z zasevki v več kot 15 bezgavkah.

Če ni oddaljenih razsevkov, govorimo o kategoriji M0. Kadar so prisotni oddaljeni razsevki, govorimo o kategoriji M1.

Na osnovi globine tumorske infiltracije, prizadetosti bezgavk in prisotnosti oddaljenih razsevkov določimo za bolezen stadij po UICC TNM.

Razpr. 1. *Stadij po UICC TNM.*

Table 1. *UICC TNM staging criteria.*

Stadij O	Tis	N0	M0	Stadij III b	T3	N2	M0
Stadij Ia	T1	N0	M0	Stadij IV	T1	N3	M0
Stadij Ib	T1	N1	M0		T2	N3	M0
	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0		T4	N3	M0
Stadij IIIa	T2	N2	M0		vsak T	vsak N	M1
	T3	N1	M0				
	T4	N0	M0				

Prisotnost oddaljenih metastaz in razsoj po peritoneju sta najpomembnejša napovedna dejavnika. Povprečni čas preživetja teh bolnikov je 6 do 12 mesecev. Ne uspemo ga podaljšati z drugimi načini zdravljenja (2).

Pri bolnikih, ki nimajo oddaljenih razsevkov ali razsoja po peritoneju, je na mestu resekcija R0 (makroskopsko in mikroskopsko odstranjen tumor po navodilih UICC - Union Internationale Contre le Cancer in AJCC - American Joint Committee on Cancer) najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik (1). Popolna odstranitev tumorja (R0 resekcija) pa je odvisna od umestitve tumorja in globine vraščanja.

Pri bolnikih z resekcijo R0 je število pozitivnih bezgavk najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik (3). Število metastaz v bezgavkah je odvisno tudi od kategorije pT. Z globino vraščanja tumorja narašča število metastaz v bezgavkah (3, 4).

Pri bolnikih z rakom želodca je neodvisni napovedni dejavnik prav tako prisotnost rakavih celic v trebušni votlini, če jih odkrijemo pri izpiranju, tudi takrat, ko še ni izražena karcinoma peritoneja (5).

Med dejavniki, ki so povezani z zdravljenjem, sta ustanova in kirurg neodvisna napovedna dejavnika, ki vplivata na preživetje bolnikov z rakom želodca.

Na napoved izida boleznij naj bi vplivalo tudi dajanje krvi med posegom (3).

Številne študije kažejo na to, da razširjena sistematična limfadenektomija izboljša preživetje pri skupini bolnikov z manjšim številom pozitivnih bezgavk oziroma v zgodnji fazi razsoja v bezgavke, pri t. i. mikrometastazah. Razmerje med številom pozitivnih in negativnih bezgavk («lymph node ratio»), ki je manjše od 0,2, je neodvisni napovedni dejavnik (3).

Zamejitev boleznij

Za izbiro najprimernejšega načina zdravljenja moramo določiti stadij boleznij. Po ugotovitvi lokalizacije in histološkega tipa raka določimo globino vraščanja tumorja v steno želodca (kategorija T), status bezgavk (kategorija N) in morebitno prisotnost oddaljenih razsevkov (kategorija M).

Globino vraščanja določamo z endoskopsko ultrazvočno preiskavo (Endo-UZ). Preraščanje na sosednje organe ugotavljamo z ultrazvočno preiskavo (UZ), računalniško tomografijo (CT) ali pa z diagnostično laparoskopijo.

Bolj problematično je ugotavljanje prizadetosti bezgavk. S slikovnimi preiskavami (UZ, Endo-UZ, CT, magnetna resonanca, laparoskopija UZ preiskava) namreč lahko prikažemo le povečane bezgavke (6, 7).

Kirurško zdravljenje raka želodca

Namen kirurškega zdravljenja je popolna odstranitev tumorja z zadostnim varnostnim robom oralno, aboralno in radialno. Pri intestinalnem tipu raka želodca po Laurenu zadošča

varnostni rob 4 cm, pri difuznem tipu pa je potreben varnostni rob najmanj 6 cm (8). Kadar tumorja ne uspemo odstraniti v celoti, govorimo o paliativnih posegih.

Čeprav v randomiziranih študijah ni bil potrjen vpliv razširjene sistematične limfadenektomije na izboljšanje preživetja, nekatere študije kažejo, da limfadenektomija lahko izboljša preživetje pri določenih skupinah bolnikov (stadij II in IIIa) v začetnih fazah širjenja raka v limfni sistem (3).

Za vrsto operacije se odločimo na osnovi umeščenosti tumorja, stopnje diferenciranosti (stadij G), pričakovane umestitve razsevkov v bezgavkah in histološkega tipa raka želodca po Laurenu (9).

Pri raku spodnje tretjine naredimo subtotalno resekcijo (intestinalni tip) ali totalno gastrektomijo (difuzni tip). Limfadenektomija D2 vključuje odstranitev bezgavk v hepatoduodenalnem ligamentu (skupina 12), retroduodenalnih bezgavk (skupina 13) in bezgavk desno ob aorti (skupina 16).

Pri raku srednje tretjine naredimo praviloma vedno totalno gastrektomijo. D2 limfadenektomija obsega odstranitev bezgavk I. in II. skupine. V prvo skupino spadajo bezgavke ob mali in veliki krivini želodca (skupine 1-6). Bezgavke ob velikih žilah in ob trunkus celiakusu pa predstavljajo drugo skupino (7-12).

Pri raku zgornje tretjine je potrebna tudi resekcija distalnega dela požiralnika. Pri limfadenektomiji moramo odstraniti bezgavke ob arteriji lienalis in v hilusu vranice (skupini 10 in 11). Zaradi možnosti septičnih zapletov po splenektomiji priporočajo odstranitev vranice le pri razsevkih v bezgavkah v hilusu vranice (10-12).

Zaradi majhnega odstotka (5-10%) razsevkov v bezgavkah pri intramukoznem raku želodca priporočajo omejene resekcije želodca brez limfadenektomije. Uveljavlja se tudi laparoskopjska resekcija stene želodca, ki naj bi po mnenju avtorjev imela prednost pred endoskopsko resekcijo (13).

Adjuvantno zdravljenje

Z adjuvantnim zdravljenjem, to je z obsevanjem ali kemoterapijo poizkušamo izboljšati preživetje po operacijah zaradi raka želodca. V prvih študijah niso ugotavljali izboljšanja preživetja radikalno operiranih bolnikov, ki so jih zdravili s 5-fluorouracilom (5-FU) (14). Mari in sod. (14) so v metaanalizi trinajstih randomiziranih študij o adjuvantni kemoterapiji radikalno operiranih bolnikov z rakom želodca opazovali statistično neznatno večje preživetje v skupini bolnikov, ki so dobivali kombinirano kemoterapijo (5-FU, anthracycline), od skupine bolnikov, ki kemoterapije ni dobivala (15).

V prospektivni randomizirani študiji niso opazovali daljšega preživetja po adjuvantnem obsevanju bolnikov, operiranih zaradi raka želodca, zmanjšal pa se je odstotek lokalnih recidivov s 27% na 10% (16).

Na Kliniki Mayo je potekala od avgusta 1991 do julija 1998 randomizirana prospektivna študija, v katero so bili vključeni 603 bolniki, pri katerih je bila narejena radikalna resekcija zaradi raka želodca. Polovica bolnikov je dobivala po operaciji 5-FU (425 mg/m²) in folno kislino (20 mg/m²) pet dni in bila nato še obsevana s 4500 cGy (180 cGy/dan). Prve štiri dni in zadnje tri dni obsevanja so dobili še dodatno 5-FU in folno kislino. Prvi in drugi mesec po končanem obsevanju so dobivali pet dni 5-Fu in folno kislino. Pri 49% bolnikov z adjuvantnim zdravljenjem v treh letih ni prišlo do ponovitve boleznij, pri opazovani skupini je bil odstotek nižji (32%). Triletno preživetje je bilo pri skupini z adjuvantnim zdravljenjem 52%, pri kontrolni skupini pa 41% (17).

Tudi začetek adjuvantnega zdravljenja in način dajanja kemoterapevtikov sta dejavnika, s katerima lahko razložimo razlike v rezultatih med Japonsko in zahodnimi državami. Japonci pričnejo zdraviti z dajanjem Mitomycina C v peritonej ob kon-

cu operacije, ter nato tudi v peritoneji 5-fluorouracil do pete dne po operaciji. V stadiju III raka želodca so opazovali boljše preživetje dodatno zdravljenih bolnikov (18). V ZDA pričnejo adjuvantno zdravljenje 4 do 6 tednov po operaciji. Zdravljenje poteka zaenkrat le v okviru kliničnih študij, dokončnih rezultatov še ni.

Neoadjuvantno zdravljenje

Z neoadjuvantnim zdravljenjem poizkušamo doseči zmanjšanje primarnega tumorja in uničiti oddaljene mikrometastaze ter na ta način doseči resekcijo R0 pri napredovalem raku želodca.

V več študijah so ugotovili, da se bolniki z napredovalim rakom želodca na samem mestu bolje odzivajo na kemoterapijo kot bolniki s sistemsko boleznijo (19, 20). V izbranih primerih lahko nato z operacijo v celoti odstranimo tumor po kemoterapiji (21). Kemoterapija ne vpliva na pooperacijsko obolenost in smrtnost. Na ta način so zdravili bolnike z neodstranjenim rakom želodca. Po kemoterapiji je bilo približno 40% do 50% tumorjev odstranjenih (22). V okviru kliničnih študij zdravijo tudi bolnike s pogojno odstranjenim rakom želodca (23). V zadnjih letih uporabljajo pri zdravljenju napredovelega raka želodca nova zdravila, kot so irinotecan, oxaliplatin in gemcitabine posamezno ali v kombinaciji (24, 25).

Primerjava rezultatov kirurškega zdravljenja raka želodca v Sloveniji v letih 1993 in 2000

Leta 1993 je bilo operiranih 374 bolnikov z rakom želodca, leta 2000 pa 330. Operabilnost se je zmanjšala od 92% (344/374) v letu 1993 na 88% (290/330), resektabilnost je bila leta 1993 72,45%, leta 2000 76%. Celokupna pooperativna smrtnost je se povečala od 10,2% na 13,4% v letu 2000, smrtnost po resekcijah je bila v obeh letih enaka (6%). Podatki kažejo, da se je v zadnjih letih zmanjšalo število zdravljenih bolnikov na slovenskih kirurških oddelkih. Vzrok za visoko celokupno pooperativno smrtnost pa je dejstvo, da je veliko bolnikov operiranih v napredovali fazi bolezni, v visoki starosti in s spremljajočimi boleznimi.

Bistvenega izboljšanja zgodnjih rezultatov zdravljenja v zadnjih 7 letih nismo dosegli, kar pomeni, da je operativno zdravljenje raka želodca na kirurških odelkih v Sloveniji standardizirano. Pooperativno smrtnost bi lahko zmanjšali s skrbno pripravo bolnikov na operacijo in intenzivnim zdravljenjem po operaciji ter z zgodnjim odkrivanjem pooperativnih zapletov. Rezultate bi lahko izboljšali z odkrivanjem in zdravljenjem raka želodca v nižjih stadijih, ko je bolezen omejena na steno želodca in še niso prisotni zasevki v bezgavkah in oddaljeni razsevki.

Pri nas se za adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje odločamo le v redkih primerih, zlasti ko gre za mlajše bolnike. Za neoadjuvantno zdravljenje se odločamo pri mladih bolnikih, pri katerih smo pri prvi operaciji ugotovili, da gre za neresektabilen tumor. Po kemoterapiji se določi ponovno klinični stadij bolezni, na podlagi katerega se odločimo za operacijo.

Sodoben pristop pri zdravljenju raka želodca

Pri bolnikih z rakom želodca se odločamo o načinu zdravljenja glede na stadij bolezni, ki smo ga določili pred operacijo (cTNM). Pri raku želodca v stadiju IA zaradi majhne verjetnosti razsevkov v bezgavkah zadošča omejena resekcija želodca oziroma kombiniran endoskopsko-laparoskopski pristop.

V stadijih IB, II in IIIA je zaradi razsevkov v bezgavkah poleg radikalne resekcije potrebna sistematična odstranitev bezgavk. V stadiju IIIB in včasih IIIA R0 resekcija ni vedno mogoča, zato naj bi bili ti bolniki vključeni v neoadjuvantno zdravljenje. Pri raku želodca z oddaljenimi razsevki (stadij IV) je kirurško zdravljenje samo paliativno. Adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje poteka zaenkrat v okviru kliničnih študij. Z neoadjuvantnim zdravljenjem lahko dosežemo zmanjšanje tumorja tako, da tumorje, ki pri prvem posegu niso bili odstranljivi, po tem zdravljenju lahko z operacijo odstranimo.

Zaključki

Kljub napredku pri kirurškem zdravljenju raka želodca se napoved izida bolezni pri bolnikih v zadnjem desetletju ni bistveno izboljšala. Z multidisciplinarnim pristopom z adjuvantnim pooperacijskim in neoadjuvantnim predoperacijskim zdravljenjem naj bi izboljšali preživetje bolnikov z rakom želodca. V prihodnosti naj bi dosegli izboljšanje preživetja s takim pristopom k zdravljenju bolezni, ki bo upošteval individualni klinični stadij bolezni pred operacijo in temu prilagodil način zdravljenja.

Literatura

1. Union Internationale Contre le Cancer: TNM classification of malignant tumors. New York: Springer, 1997.
2. Stein HJ, Sandler A, Fink U, Siewert JR. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 659-82.
3. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, German Gastric Study Group. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.
4. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? *Ann Surg* 2000; 232: 362-71.
5. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 411-5.
6. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 1993; 25: 162-6.
7. Pratt BL. Role of laparoscopy in the staging of malignant disease. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1111-26.
8. Gall FP. Histologie und stadiengerechte Chirurgie beim Magenkarzinom. In: Gall FP, Hermanek P, Hornig P. Magenkarzinom. Epidemiologie, Pathologie, Therapie, Nachsorge. Muenchen: Zuckschwerdt, 1986: 80-6.
9. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Path Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
10. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al. Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-8.
11. Griffith JP, Sue-Ling HM, Martin I. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer. *Gut* 1995; 36: 684-90.
12. Kitamura K, Nishida S, Ichikawa D et al. No survival benefit from combined pancreaticosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 119-22.
13. Oghami M, Otani Y, Kumai K. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five year experience. *World J Surg* 1999; 23: 187-93.
14. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol* 1993; 18: 1441-7.
15. Mari E, Floriani I, Tinazzi A et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a metaanalysis of published randomized trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 2000; 11: 837-43.
16. Hallisey MT, Dunn JA, Ward LC et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-12.
17. Sun W, Haller DG. Recent advances in the treatment of gastric cancer. *Drugs* 2001; 61: 1545-51.
18. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 347-54.
19. Newman E. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 212-23.
20. Ajani JA. Is neoadjuvant therapy for locally advanced stomach carcinoma standard? *Chirurg* 2002; 73: 321-5.

21. Fink U, Stein HJ, Schumacher C. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Update. *World J Surg* 1995; 19: 509-16.
 22. Wilke H, Preusser F, Fink U et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: A phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol* 1998; 7: 1318-26.
 23. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 303-8.
 24. Boku N, Ohsushi A, Shimuda Y et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 319-23.
 25. Ajani JA, Fodor M, Cutsem EV et al. Multinational randomized phase II trial of docetaxel (T) and cisplatin (C) with or without 5-fluorouracil and leukovorin (LVC) in patients with advanced gastric or GE junction adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 957-7.
-