

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Gyomorrák

Készítette: A Sebészeti Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. Definíció

A gyomor epitheliális eredetű rosszindulatú daganata.

1.1. *Kiváltó tényezők*

Számos környezeti és genetikai faktort kapcsolatba hoznak a gyomorrák kialakulásával. Gyomorrákra hajlamosító diétás faktorok a füstölt ételek, a túlzott sófogyasztás, nitrózó vegyületek bevitele. Védő diétás faktorok a gyökfogók C-vitamin, béta-carotin, egyes zöldségfélék. A H. pylori infectio szerepét a WHO carcinogén tényezőnek ismerte el. A felső harmadi, különösen cardia táji daganatok esetében a reflux, elsősorban kevert, illetve epés reflux szerepe felmerül, de az összefüggés nem olyan szoros, mint a Barrett adenocarcinomáknál (1. táblázat).

1. táblázat: A gyomorrák epidemiológiája

| | | |
|------------------|---|--|
| | Magas incidenciájú területek | Alacsony incidenciájú területek |
| | Japán, Chile | Észak-Amerika, Európa |
| incidencia | 70-80/100000 | 10-30/100000 |
| mortalitás | 33-35/100000 | 5-20/100000 |
| etiológia | Gyakoribb a Helicobacter pylori okozta chronicus atrophias gastritis és a hajlamosító diétás faktorok | Gyakoribb a reflux betegség |
| differenciáltság | Gyakoribb a disztális lokalizációjú, hosszabb anamnézissel fejlődő, jól differenciált szövettani típusú "epidémiás" forma | Jellemző a rövid anamnézisé, gyorsan előrehaladó, rosszul differenciált szövettani típusú "endémiás" forma |
| lokalizáció | Disztális túlsúly | A cardia felé tolódik el, az USA-ban az esetek 50%-a proximalis harmadban van |
| Kor | 60 év felett | |
| Nem | Férfiakban gyakoribb | |

2. Panaszok, tünetek, általános jellemzők

Leggyakrabban a gyomorrák előrehaladott stádiumig tünetmentes, ez az oka a késői felismerésnek, az orvoshoz kerülő betegek között az előrehaladott esetek magas arányának. A panaszok nem jellegzetesek, epigastralis dyscomfort, étvágytalanság, ételundor, húsundor, dyspepsia, korai teltségérzet. Jellemző a fogyás, vérezgető kifelékelyesedett daganat esetén a vashiányos anaemia, distalis harmadi tumor esetén étkezés utáni hányás, proximálisnál dysphagia.

3. A betegség leírása

3.1. Genetikai háttér

A gyomorrák keletkezésében örökletes tényezők szerepét engedte feltételezni az a tény, hogy megfigyelték bizonyos vércsoportok esetén gyakoribb, másoknál ritkább előfordulását („A” vércsoportúaknál gyakoribb, „0” vércsoport esetén ritkább). A közelmúltban Ausztrália maori őslakosaiban leírták a familiáris halmozódás háttérében felfedezett, első ismert, gyomorrákot okozó mutációt, a E-cadherin/CDH1 gén mutációját. Európában is megfigyelhető a gyomorrák familiáris előfordulása, ilyenkor fiatal emberekben, elsősorban diffúz típusú gyomorrákkal találkozunk. Az öröklődő és ugyanúgy a sporadikus gyomorrák esetén is az endogén és exogén faktorok több lépcsőben, szomatikus mutációk sorozatán keresztül vezetnek carcinoma kialakulásához, mialatt a gyomornyálkahártya az intestinalis metaplasia - dysplasia - carcinoma fejlődésen megy keresztül. Genetikai predispozíció esetén ez a folyamat gyorsabb.

Premalignus állapotok a chronicus atrophias gastritis intestinalis metaplasiaival, a gyomor hyperplastikus polypja, Menetrier-gastritis, ulcus ventriculi(?) anaemia pernicioosa és több mint 15 éve történt gyomor-reszekció az anamnézisben, ezek fennállása esetén a carcinoma kialakulásának rizikója fokozott.

3.2. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon

A gyomorrák incidenciáját tekintve férfiaknál a második, nőknél a negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganat, a világ rákos halálozásában mindkét nemben a második helyen szerepel. Előfordulási gyakorisága a II. világháború óta egyenletesen csökken. Ma Magyarországon évente kb. 2500 halálért felelős (mortalitás férfiaknál 30,4/100000, nőknél 20,7/100000). Epidemiológiája jellegzetesen különböző az alacsony és a magas incidenciájú területeken (1. táblázat).

3.3. Jellemző életkor

A gyomorrák leggyakrabban 55-75 éves korosztályban jelentkezik, Magyarországon férfiakban átlag 62, nőkben 67 éves korban észleltük. Familiáris előfordulás esetén fiatalabbakban látjuk. A fiatalabbakban jelentkező formák gyakran agresszívabbak.

3.4. Jellemző nem

Férfiakban gyakoribb, ez hangsúlyozottan jellemző a felső harmadban kialakuló gyomorrákra. Magyarországon az elmúlt 10 évben a férfi:nő arány 2:1 volt.

II. Diagnózis

1. Anamnézis

Néha specifikus tünetekkel jelentkezik, mint cardiaszűkület esetén dysphagia, pylorusszűkület esetén profúz hányás, kifeléyesedő daganatnál felső gastrointestinális vérzés, vashiányos anaemia. A korai esetek azonban aspecifikus tünetekkel járnak, ezért diagnózisuk nehéz. Enyhe epigastriális discomfort, mérsékelt emésztési zavarok lehetnek tünetei.

2. Fizikális vizsgálatok

Fizikális vizsgálat legtöbbször negatív, megfelelő alkatú betegek egy részében az epigastriumban rezisztencia tapintható. Késői tünetek a tapintható supraclavicularis nyirokcsomó (Virchow-csomó), a rectalis vizsgálattal észlelhető peritonealis metastasis (Blumer-féle polctünet) és az ascites.

3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

A gyomorrák diagnózisa a felmerült gyanú alapján elvégzett gyomorröntgen vagy gyakrabban endoscopia során kerül felállításra és endoscopos biopsziával igazolható. A továbbiakban a preoperatív kivizsgálás során határozzuk meg a betegség TNM stádiumát (3a,b. táblázat). Az endoscopia leírja a daganat lokalizációját, Borrmann típusát (1. ábra), a biopszia a Laurén típust (4. táblázat), a klasszikus hisztológiát (5. táblázat). Gyomorröntgen készül minden esetben a cardia involváltságának megítélésére, illetve a falmozgás-zavarból következtethetünk az esetleges kiterjedtebb submucosalis folyamatra. Hasi ultrahang vizsgálat májmetasztázisok, retroperitoneális nyirokcsomók megítélésére alkalmas, szabad folyadék carcinosira utalhat. Mellkasröntgen kizárhatja a tüdőmetasztázist. A precízebb staging elérésére alkalmazott további vizsgálatok nem mindenhol érhetőek el. Endoscopos ultrahang vizsgálat a legprecízebb non-invazív módszer a T stádium és az N₁, esetleg N₂ nyirokcsomók megítélésére. CT/MRI - vel az áttétek léte jól vizsgálható. Információt kapunk az N stádiumról és a lokális terjedésről is (T₄ vagy kisebb), de meglehetősen alacsony biztonsággal (pontossága a T stádium meghatározásában CT esetén 20-40 %, míg endosonographiával 80-90 %, az N stádium meghatározásában CT 20-60 %, endosonographia 60-80 %). A diagnosztikus laparoscopia adja a legprecízebb staging lehetőségét. Az egyetlen módja a peritonealis carcinosis biztos kizárásának, kis májáttétek detektálásának, különösen intraoperatív laparoscopos ultrahanggal kiegészítve. Peritoneális lavage citológiai vizsgálata a szubklinikai carcinosist is kimutatja.

2. táblázat: Gyomorrák diagnosztikája

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>Obligát vizsgálatok:</i> | - Gyomorröntgen - Endoscopia, biopsia - Hasi UH/CT - Mellkas roentgen |
| <i>Fakultatív vizsgálatok:</i> | - Endosonographia - CT/MRI - Laparoscopia |

3a. táblázat: A gyomorrák TNM klasszifikációja UICC 2002

| | |
|-----------------|--|
| <i>T</i> | <i>Primer tumor</i> |
| T _x | Primer tumor nem ítéhető meg |
| T ₀ | Primer tumor nem mutatható ki |
| T _{is} | Carcinoma in situ: intraepithelialis tumor, a lamina propria infiltratioja nélkül. |
| T ₁ | A tumor infiltrálja a lamina propriat vagy a submucosát |
| T ₂ | A tumor infiltrálja a muscularis propriat vagy a subserosát |
| | T _{2a} Muscularis propria beszűrt |
| | T _{2b} Subserosa beszűrt |
| T ₃ | A tumor áttöri a serosát, de szomszédos szerveket nem infiltrál |
| T ₄ | A tumor szomszédos szerveket infiltrál. |
| N _x | A regionális nyirokcsomók nem ítéhetőek meg |
| N ₀ | Nincs regionális nyirokcsomó áttét |
| N ₁ | Áttét 1-6 regionális nyirokcsomóban |
| N ₂ | Áttét 7-15 regionális nyirokcsomóban |
| N ₃ | Áttét több mint 15 regionális nyirokcsomóban |
| <i>M</i> | <i>Távoli áttét</i> |
| M _x | Távoli áttét nem ítéhető meg |
| M ₀ | Nincs távoli áttét |
| M ₁ | Távoli áttét |

3b. táblázat: A gyomorrák stádium besorolása UICC 2002

| | M0 | | | | M1 |
|----|------|------|------|----|----|
| | N0 | N1 | N2 | N3 | IV |
| T1 | Ia | Ib | II | IV | |
| T2 | Ib | II | IIIa | | |
| T3 | II | IIIa | IIIb | | |
| T4 | IIIa | IV | | | |

4. táblázat: Lauren klasszifikáció

| |
|--|
| <i>Intestinalis típus:</i> A daganatsejtek csoportokba rendeződve mirigyeket alkotnak. A folyamat relatíve körülírt. A prognózisa jobb. |
| <i>Diffúz típus:</i> A daganatsejtek nem alkotnak mirigyeket, legfeljebb kisebb csoportokban de főképp egyedi sejtekként szóródnak szét a gyomorfalban. A prognózisa rosszabb. |

5. táblázat: A gyomortumorok hisztológiai klasszifikációja (WHO)

| |
|---|
| <p>-Epitheliális tumorok</p> <p><i>Benignus</i></p> <p>Adenomák</p> <p>Tubuláris adenoma</p> <p>Villosus adenoma</p> <p>Tubulovillosus adenoma</p> <p><i>Malignus</i></p> <p>Adenocarcinomák</p> <p>Papilláris adenocarcinoma</p> <p>Tubuláris adenocarcinoma</p> <p>Mucinosus adenocarcinoma</p> <p>Pecsétgyűrűsejtes adenocarcinoma</p> <p>Adenosquamosus carcinoma</p> <p>Laphámrák</p> <p>Kissejtes rák</p> <p>Differenciálatlan carcinoma</p> <p>Egyéb</p> |
| - Endokrin tumorok |

| |
|---------------------------|
| - Nemepitheliális tumorok |
| - Malignus lymphoma |
| - Egyéb tumorok |
| - Metasztatikus tumorok |
| - Tumorszerű laesiok |
| - Precancerosisok |

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

Diagnosztikus jelentősége kevés laboratóriumi vizsgálatnak van gyomorrákban. Gyakori az anaemia, elsősorban microcytaer, vashiányos anaemia. A tumor markerek közül a CEA, CA 19-9, AFP pozitivitása ismert, de csak a daganatok 20-40%-ában. Ha egy bizonyos daganat ismerten pozitív valamely tumor markerre annak követésében hasznos lehet a marker vizsgálata.

3.2. Képalkotó vizsgálatok

A kontrasztanyagot gyomor röntgen vizsgálatnak a közelmúltban nagyon fontos szerepe volt a gyomorrák diagnosztikájában, mára azonban szerepét az endoscopia teljesen átvette, mivel pontosabb vizualizálást tesz lehetővé és szövettani mintavétel is elvégezhető a vizsgálat során. A stádium megállapításban azonban nagyon fontosak a képalkotó vizsgálatok, az endoscopia ugyanis csak a gyomor belső felszínéről tud nyilatkozni. A hasi UH elsősorban a májmetastasisok létét tudja kimutatni, de ennél precízebb a CT és az MRI, melyekkel a fal terjedés és a nyirokcsomóáttétek jelenléte is vizsgálható, korlátozott megbízhatósággal. A tüdőáttétek kizárására vagy igazolására mellkas rgt esetleg CT szükséges.

3.3. Egyéb vizsgálatok

Az oesophago-gastro-duodenoscopia és biopszia elengedhetetlen vizsgálat gyomorrák diagnosztikájában. Az adekvát kezelés mellett 6 hét alatt nem gyógyuló gyomorfekélyből multiplex biopsziát szükséges venni. Hazánkban a korai daganatok ritkák különösen az ázsiai centrumok adataihoz képest. Ezért leggyakrabban a daganatok különböző keletkezési módját, valamint szűrőprogramok bevezetését teszik felelőssé. Kétségtelen azonban a diagnosztika jobb technikai felszereltsége például Japánban, ahol nagyító (magnifying endoscop) segítségével és vitális festékek topikális alkalmazásával, valamint sokszoros biopsziavétellel keresik a korai daganatokat.

4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

Az endosonographia sajnos kevés helyen hozzáférhető, pedig a T stádium preoperatív meghatározásában a legprecízebb eszköz és a perigastricus nyirokcsomók érintettségéről is igen megbízhatóan nyilatkozik.

5. Differenciál diagnosztika

Differenciáldiagnosztikai szempontból a legfontosabb kórkép, amivel a gyomorrák összetéveszhető a pepticus fekélybetegség és annak szövődményes formái, különösen a Borrmann II-III kifekélyesedő típusok esetében. A gyomorrák is obstruálhat, mint a heges pepticus pylorus szűkület, vérezhet, bár ritka a profúz vérzés és ritkán perforálhat. Habár minden vizsgálati módszer esetén megfogalmazhatók malignitásra illetve benignus folyamatra utaló jelek (mint gyomorröntgennél az egyenletes, az ulcusig húzó redők, endoscopián a körülírtság, a szín) az elkülönítés biztos módja a multiplex biopszia. Itt említendő meg a gyomor lymphomája, ami a linitis plasticahoz hasonló diagnosztikus problémát vethet fel: a neoplastikus folyamat mindkét esetben terjedhet ugyanis a mucosát érintetlenül hagyva a submucosában. Ilyenkor a nem elég mély biopszia negatív lesz. A gyomor primér lymphomája

egyébként tünetében, diagnosztikai megjelenésében teljesen hasonló a gyomorrákhoz, szövettan differenciál közöttük. Fontos egyéb gyomordaganatok a gyomor szarkómái melyek között a GIST (gastrointestinális stromalis tumor) a leggyakoribb. A GIST többnyire gömbölyű, polypoid, a gyomorfalból a lumen felé vagy a peritoneum üregbe protrudál, ép nyálkahártya borítja, kivéve ha kifelé kinyúlik. A mintavétel hasonló gondokat okozhat szarkómáknál mint lymphomáknál.

III. Kezelés

1. Nem gyógyszeres kezelés

A gyomorrák gyógyítását nem sebészi eljárások önmagukban nem képesek elérni. Nem gyógyszeres illetve nem sebészi kezelés, pl. megfelelő diéta, életmód, esetleg csökkentheti a gyomorrák kockázatát, ezzel a megelőzésben kaphat szerepet.

2. Gyógyszeres kezelés

A gyomorrákot nem sebészi kezeléssel bizonyosan nem lehet meggyógyítani. A gyógyszeres (kemoterápia) és sugár-kezelés célja a sebészi kezelés eredményeinek javítása illetve a sebészi kezelésre alkalmatlan, gyógyíthatatlan betegek életének meghosszabítása bizonyos esetekben életminőség javítás lehet.

2.1. Ajánlott gyógyszeres kezelés (kemoterápia)

Neoadjuváns kemoterápia:

Reszekábilis stádiumban a neoadjuváns kezelés pozitív hatását a túlélésre eddig csak egyetlen tanulmány tudta igazolni. Amennyiben a preoperatív staging vizsgálatok során a daganat lokálisan előrehaladott, távoli metastasisal nem rendelkező ($T_{3-4}N_{1-3}M_0$) gyomorráknak bizonyul, így az R0 reszekció reménye kicsi, érdemes preoperatív kemoterápiával megkísérelni, elérni a daganat visszahúzódását, stádiumcsökkenését (downstaging). Az előrehaladott stádiumú daganatok neoadjuváns kezelése mellett prospektív és retrospektív tanulmányok szólnak (III. szintű evidencia). Javasolható az ECF séma, ami 12 hetes kombinált kemoterápia epirubicin, cisplatin és 5-fluorouracil alkalmazásával. Használatos még a FAM séma (5-fluorouracil, adriamycin, metothrexát).

Salvage kemoterápia

A jó általános állapotú betegek IV. stádiumú daganatainak elsősorban fluorouracil illetve cisplatin alapú kombinált kemoterápiája javasolható palliatív céllal. A tüneti kezeléssel (BSC best supportive care) összehasonlítva a túlélés növekedés a legtöbb szernél szignifikáns, bár csak néhány hónap (II. szintű evidencia). Átlagosan 9-11 hónapos túlélések érhetők el IV stádiumú daganat salvage kemoterápiájával.

2.2. Radioterápia

Adjuváns kemoradioterápia

Az Egyesült Államokban az INT 0116 jelzésű tanulmány (Macdonald és mtsai) igazolta, hogy a postoperatív kemoradioterápia mellett az átlagos és a 3 éves túlélés szignifikánsan hosszabb, ennek alapján II-es szintű evidenciaként kellene kezelnünk az adjuváns kemoradioterápia szükségességét nyirokcsomó pozitív (N+) gyomorrákban. Ezt az amerikai általánosan elfogadott tanulmányt a sebészi radikalitás kifejezetten alacsony volta miatt azonban (70%-ban D1-et sem érte el a nyirokcsomódisszekciók szintje) sok támadás érte európai és főként ázsiai centrumokból.

Salvage radiotherápia

Sugárkezelés palliációként fájdalmas metasztázis, vérző primer tumor illetve localis recidiva esetén szóba jön különösen gondos 3 D tervezéssel a felhasi szervek sugárvédelme érdekében.

2.3. Terápiás algoritmusok (3 a és b ábra)

Az újonnan diagnosztizált betegeknél anamézisfelvételt, fizikális vizsgálatot és részletes laboratóriumi vizsgálatokat követően a teljes felső-gastrointestinális tractust áttekintő endoscopyt végzünk. A nyert biopszia szövettani vizsgálata lehetőleg a Laurén beosztásról is nyilatkozzon. Stádium megállapítás céljából mellkas röntgen, hasi ultrahang, báriumos nyelés, hasi CT és ahol a lehetőség adott endoscopy ultrahang vizsgálat történik.

A fenti vizsgálatok alapján a betegeket két kategóriába soroljuk: 1) lokoregionális carcinoma (I-III stádium), 2) metasztatikus carcinoma (IV. stádium, M1). A lokoregionális daganatos betegek tovább osztályozhatók: 1) jó általános állapotú betegek lokálisan reszekábilis daganattal, 2) jó általános állapotú betegek, lokálisan előrehaladott daganattal és 3) rossz általános állapotuk miatt inoperábilis betegek.

A diagnosztikus laparoscopia szükségességében nincs elfogadott konszenzus. Egyesek a potenciálisan reszekábilis betegek esetén is végzik, így esetleges, máshogy nem kimutatható metasztatikus betegség esetén a beteg megkímélhető a laparotómiával járó nagyobb seb-fájdalomtól, esetleges szövődeményektől. Lokálisan előrehaladott stádiumú, jó általános állapotú betegek esetén javasolt a laparoscopia a metasztatikus esetek még precízebb kizárására, a neoadjuváns kemoterápiára alkalmas betegek megfelelő kiválasztására. Műtetre alkalmatlan betegek esetén csak tanulmány keretében a precíz staging céljából jön szóba, ha a beteg beleegyezését adja.

I-III stádiumú jó általános állapotú betegek esetén műtétet végzünk. Cél az R0 reszekció, disztális szubtotális vagy totális gastrectomia legalább 5 cm-es makroszkóposan tumormentes széllel, D2 disszekcióval, de minimum 15 nyirokcsomó eltávolításával. A daganatot irreszekábilisnak ítéljük, ha peritoneális carcinosist, egyéb eddig fel nem fedezett áttétet találunk, illetve ha valamely hasi nagyeret közvetlenül érinti. Metasztázis esetén tüneti kezelés vagy palliatív kemoterápia adható, lokális irreszekabilitás esetén neoadjuváns kezelés és ismételt műtét szóba jön. Szoliter májmetasztázis eltávolítás radikális műtét mellett nem ellenjavallt.

Laparoscopia vagy sikertelen reszekciós kísérlet után lokálisan irreszekábilisnak ítélt betegnél neoadjuváns kezelést javasolt végezni, melyet restaging követ. Ha a daganat megkisebbedett és áttét nem jelent meg, megkísérelhető a reszekciót.

A metasztatikus esetek és a neoadjuváns kezelésre nem reagáló esetek salvage kezelésben részesülnek, ami jobb általános állapotú betegeknél esetleg kemoterápiát, rosszabb általános állapot esetén tüneti kezelést jelent. Itt szóba jön lumen obstrukció esetén stent behelyezés, radioterápia esetleg gastrostoma behelyezése vagy GEA műtéti felhelyezése, de vérző tumor esetén a palliatív reszekció is.

3. Műtét

3.1. Sebészeti kezelés

3.1.1. Műtéti indikáció

A gyomorrák gyógyításának egyetlen lehetősége a sebészi reszekció, ezért minden olyan esetben, ahol reális esély van a kuratív célú (R₀) reszekcióra és a beteg általános állapota alapján várható, hogy túléli a műtétet, reszekciót kell végezni.

A műtét radikalitását az R azaz reziduális tumor (UICC TNM) besorolással minősítjük.

R0 reszekció: Nincs reziduális tumor

R1 reszekció: Mikroszkóposan kimutatott reziduális tumor

R2 reszekció: Makroszkópos reziduális tumor

Egyesek megkülönböztetik az abszolút R0 reszekció kategóriáját, mely olyan R0 reszekciókra alkalmazható, ahol a primer tumor nem érinti a serosát (T1-2), a reszekciós szélék 10 mm-es szomszédságában mikroszkópikus tumorinvázió nincs és a nyirokcsomóarány (pozitív nyirokcsomók per az összes eltávolított nyirokcsomók száma) 20% alatti.

Ezen feltételeknek meg nem felelő R0 reszekciót relatív R0 reszekciónak nevezzük.

Az R1-R2 reszekciókat a palliatív reszekciók kategóriájába soroljuk.

A reszekálabilis gyomorrákok 60-80%-a távolítható el R0 reszekcióval. Az 5 éves túlélés azonban még R0 reszekció esetén is csak 30-37%, az átlagos túlélés R0 reszekció után 25 hónap.

3.1.2. Műtéti előkészítés

A műtéti rizikó felmérésekor a nagy hasi műtétekkor szokásos feltételeket kell biztosítani, szem előtt tartva, hogy a rosszindulatú daganat abszolút műtéti indikáció.

Tápláltság:

Normál összfehérje, albumin. Ha nem, preoperatív hyperalimentáció lehetőleg peroralisan.

Vérkép:

30 feletti haematokrit. Ha nem, preoperatív transzfúzió.

Hypertonia:

Gyógyszeresen jól beállított.

ISZB, AMI:

EKG, szükség esetén echocardiographia, ergometria alapján

Diabetes:

Műtét reggelén normál vércukor, negatív vizelet cukor, aceton

Lázás betegség:

Ne legyen.

Tüdő:

Mellkasnyitás terve esetén légzésfunkciós vizsgálat, normális vitálkapacitás és FEV1, dohányzási tilalom, mucolitikumok, hörgőtágítók.

A műtét előkészítéséhez ajánlott

Béltisztítás:

Műtétet megelőző délután nagyvolumenű, nem exsiccáló hashajtók ettől kezdve carentia, műtét reggelén beöntés (colon reszekció esetleges szükségessége miatt).

Antibiotikum:

Műtét előtt nem szükséges, műtét alatt egyszeri dózisban, széles spectrumú, bélflóra anaerobjai ellen is ható antibiotikum kombináció.

Anticoagulálás:

Műtét reggelétől kismolekulasúlyú fracionált heparin származékok a postoperatív szakban folytatva a teljes mobilizáció eléréséig.

Premedicatio:

Anaesthesiológus kompetenciája. Legtöbbször műtét előtti este és reggel valamely benzodiazepin származék.

3.1.3. Műtéti érzéstelenítés

A műtét intratracheális narcosisban történik. A postoperatív fájdalom csillapítására a perioperatív szakban behelyezett epidurális kanülön keresztül adagolt 0.25 %-os Marcain vagy Fentanylos Marcain (5 mg Fentanyl, 20 ml 0.25 % Marcain, 25 ml 0.9 % NaCl) perfúzorban (4-7ml/h) vagy bólusban, mely kiegészíthető vagy pótolható morfinnal vagy morfinszármazékokkal illetve NSAID-okkal.

3.1.4. *Műtét*

A sebészi kezelés célja az R0 resectio, azaz a primér tumor komplett eltávolítása (tumormentes orális és aborális reszekciós szél és tumorágy), és a draináló nyirokrendszer eltávolítása, azaz csak tumormentes nyirokcsomó maradjon vissza (Japán ajánlások szerint eggyel kiterjedtebb disszekciót javasolt végezni, mint amelyik nyirokcsomó régióban van áttét PI: N1 nyirokcsomók érintettsége esetén D2 disszekció, N2 esetén D3 disszekció).

A kívánatos reszekciós szél Laurén intestinalis típusú carcinománál 3 cm, diffúz típusnál 5-6 cm. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a distalis harmadi intestinalis típusú carcinomát kivéve - ahol distalis subtotalis resectio végezhető - totalis gastrectomiát kell végezni. Emellett proximális harmadi tumorok esetén a nyelőcső distalis részét is szükséges lehet reszekálni.

A gyomor nyirokelvezetése a truncus coeliacus felé konvergál. A Japán nyirokcsomóbeosztás (2. ábra) ezt az anatómiai szituációt veszi alapul. Az I. nyirokcsomó csoport tagjai (N1) a gyomrot körülvevő érhálózattal párhuzamosan rendeződnek el (1-6-os nyirokcsomók), a II. csoport tagjai (N2) a truncus coeliacus ágrendszere mentén húzódnak, az a. gastrica sinistra mellett a 7-es, az a. hepatica communis mellett a 8-as, a truncus coeliacus mellett a 9-es a léphilusban a 10-es és az a. lienalis mellett a 11-es nyirokcsomók. A sebészeti szakirodalom bár a gyomorrák stádiumbeosztására az érintett nyirokcsomók számán alapuló TNM beosztást alkalmazza, a sebészi lymphadenectomia kiterjesztésének minősítésére a japán beosztást követi. D1 nyirokcsomó disszekció esetén az N1-es nyirokcsomók kerülnek eltávolításra, ami a gyomorreszekció mellett a kis és nagy cseplesz eltávolítását jelenti. D2 nyirokcsomó disszekció során emellett a bursa omentalist alkotó peritoneumlemez is eltávolításra kerül a mesocolon transversum elülső lemezével, valamint a suprapancreaticus nyirokcsomókkal. Kuratív célú reszekció esetén kívánatos a D2 disszekció elvégzése bár ezt nyugat-európai randomizált, multicentricus tanulmányok nem támasztották alá (Bonenkamp és mtsai), nem találtak túlélési különbséget a két csoportban, a morbiditás azonban, mely főleg a lép és pancreasresectióból adódott a D2 csoportban jelentősen nagyobb volt. A tanulmányokat számos, elsősorban sebésztechnikai kritika érte. Specializált centrumok – ahol morbiditásnövekedés nélkül végzik - továbbra is szükségesnek tartják a D2 disszekciót (amely nem foglalja magában feltétlenül a lép eltávolítását). A D0 disszekció mindenképp elfogadhatatlan kuratív célú műtétnél és D1-et is csak akkor lehet értékelni, ha minimum 15 nyirokcsomó eltávolításra kerül. Totális gastrectomiánál magától értetődő az 1-6 nyirokcsomók eltávolítása (D1), de subtotalisnál is törekedni kell az 1, 3-6 eltávolítására és csak a cardiától balra eső csomók maradnak bent, ez a kisgörbületen a zsírszövet cardiáig történő eltávolításával érhető el.

A reszekció kiterjesztése rutinszerűen javasolt proximális harmadi tumoroknál a nyelőcső disztális részére és a lépére. Egyéb kiterjesztés csak direkt érintettség esetén javasolt.

A proximális reszekció nem javasolt, mert D2 disszekció nem végezhető mellette és nincs bizonyítottan életminőségi előnye (III. szintű evidencia).

Többféle rekonstrukciós módszer választható reszekciót követően. Cél a postgastrectomiás szindróma mérséklése, a jobb életminőség elérése. Ennek érdekében mindenképpen kerülendő az epés reflux-szal járó megoldások, mint az oesophago-duodenostomia és az oesophago-jejunostomia dupla kaccsal, Braun anastomosissal. Alapműszerként ajánlható a Roux-Y oesophago-jejunostomia (4. ábra). Biztosítja az epés reflux elkerülését, a

duodenumot azonban kizárja a passzázsból. A duodenalis passzázs megtartásának elvi jelentősége – GI hormonok termelődése, vas, kalcium felszívódása – nem vitatott, randomizált tanulmányok azonban csekély sikerrel bizonyították előnyeit (II. szintű evidencia). A pótygyomor-képzés szintén ajánlható, különösen jó prognózisú betegeknél, mert nagyobb kalória bevitelt biztosít, amit prospektív randomizált tanulmányokon alapuló metaanalysis (Lehnert Br J Surgery 2004) eredménye is támogat (I. szintű evidencia)

3.1.5. Posztoperációs teendők

A beteg a műtőből reszekciót követően lehetőleg 1-2 napos intenzív obszervációra az intenzív (szubintenzív) osztályra kerül. Szondával, 1 vagy 2 hasi drainnel, epidurális kanüllel, centrális vénakanüllel esetleg artériás kanüllel távozik a műtőből.

A folyadék és ionháztartás egyensúlyban tartása mellett a műtéti előkészítés című pontban említett módon antikoagulálásban részesül. Antibiotikum profilaxis a műtét alatt „one shot” formában elegendő. Parenterális táplálást subtotalis reszekció esetén csak alultáplált betegnél szükséges adni, totális gastrectomia esetén a hetedik napig, a nyelés röntgen napjáig parenterális táplálást kap a beteg.

A drainekeket 1-2 napnál tovább csak jelentős nyirokcsorgás esetén indokolt bent tartani. A szonda subtotalis reszekció után 1-3 nappal, totalis gastrectomia után 2-5 nappal kerül eltávolításra. Subtotalis reszekció után a 2-3. napon ihat, majd másnap ehethet a beteg. Totalis gastrectomia után a 7. napig legfeljebb gyógyszeres vizet kortyolhat, a 7-10. napon kontrasztanyagot nyelési röntgen vizsgálatot követően. Amennyiben kontrasztanyag-kilépés nem látható ihat, majd másnap ehethet a beteg.

3.2. Fizikai aktivitás

A korai posztoperatív szaktól kezdve törekedni kell a korai, fokozatos mobilizálásra. A betegek átlagosan a műtét utáni 10-14. napon képesek elhagyni a kórházat és otthon sok pihenés és némi segítség mellett önellátásra képesek, ápolásra nem szorulnak. A fizikai erő visszanyerése egyéni, függ a fizikai adottságoktól, a postgastrectomiás szindróma tüneteinek megjelenésétől és az esetleges daganatkiújulástól. Kuratív reszekción átesett betegek közel fele, ha onkológiai kezelést nem kap, képes korábbi munkájához visszatérni egy éven belül.

3.3. Diéta

A diétás megkorlátozásokat egyénre kell szabni. Hiba a betegektől olyan táplálékot eltiltani, amit esetleg tolerálnának, azon az alapon, hogy korábbi diétás elvek, vagy általános tapasztalatok ellene szólnak. Ha mégis általánosítani akarunk, elmondható, hogy a legtöbb gastrectomizált beteg a tejtermékeket tolerálja rosszul valamint a fűszeres és a puffasztó ételeket, ezzel szemben a hús és tésztaféléket panaszmentesen szokták fogyasztani. A zsíremésztés, zsírfelszívódás javítására, főleg az első posztoperatív években pancreas enzim készítmények ajánlhatók.

IV. Rehabilitáció

IV Gondozás

1. Gondozás

Az utókezelés, gondozás feladata a daganatos betegség utánkövetése és a postgastrectomiás szindróma gondozása. Ez utóbbit a fentiekben tárgyaltuk.

A javasolható utánkövetési protokollt a 7. táblázat tartalmazza.

Az utánkövetés során nyert információknak sajnálatos módon kevés terápiás konzekvenciájuk van. Az izolált lokális recidívát, izolált nyirokcsomó áttétet érdemes lehet eltávolítani. A májjátétek reszekciója gyomor tumor esetén kétséges, bár újabban vannak mellette szóló vélemények, a tüdőáttétek kérdése hasonlóan bizonytalan. Palliatív beavatkozásokra inkább nyílik alkalom. Epeelfolyási zavart okozó nyirokcsomó konglomerátum esetén stentelés, tumoros ascitesnél hascsapolás jöhet szóba. Bár ezekre a beavatkozásokra többnyire önként jelentkező panaszos betegeknél kerül sor. Mellékletként nem ritka a cholelithiasis, amit az epehólyag postgastrectomiás mozgászavara hoz létre. Az R0 reszekción átesett betegek követése rendszerint sebészeti ambulancián történik. A tumormarkerek vizsgálatának csak abban az esetben van értelme, ha a műtét előtt az adott daganat az adott tumormarkerre pozitív volt. Tekintettel arra, hogy a gyomorrákok viszonylag alacsony százalékban CEA, CA-19,9, FAP stb. pozitívak, a markerek rutinszerű mérése nem javasolt. Gondoskodni kell ezenkívül betegeink rendszeres parenteralis B12 vitamin beviteléről, szükség esetén vas, folsav pótlásról. A distalis reszekción átesett betegeknél a gyomorcsomok rendszeres endoscopos ellenőrzése indokolt második daganat fokozott rizikója miatt (csomogyomor, atrófiás gastritis). Javasolt distalis reszekció után a Helicobacter pylori jelenlétének ellenőrzése a csomogyomorban, és pozitívítás esetén annak eradikációja, mert prospektív tanulmányok igazolják (III. evidencia) ennek talaján az újabb daganat kifejlődésének emelkedett gyakoriságát.

7. táblázat: Utánkövetés gyomorresectio után

| | |
|-------------------|--|
| 6. hét | Nyelési rtg: Anasztomosis szűkület keresése. Vérték tápláltsági paraméterek ellenőrzése Helicobacter pylori szűrés subtotalis gastrectomia esetén |
| 3. hónap | Hasi UH, MRTG: Májmetasztázis, carcinosisos ascites, nyirokcsomók, tüdőmetastasis keresése. Vérték tápláltsági paraméterek ellenőrzése |
| 6. hónap | Hasi UH, MRTG: Májmetastasis, carcinosisos ascites, nyirokcsomók, tüdőmetastasis keresése. Vérték tápláltsági paraméterek ellenőrzése |
| 1. évtől évenként | Hasi UH, MRTG: Májmetastasis, carcinosisos ascites, nyirokcsomók, tüdőmetastasis keresése. Vérték tápláltsági paraméterek ellenőrzése |

2. Lehetséges szövődmények

2.1. Műtéti szövődmények

2.1.1. Gastrectomia korai szövődményei

Általános sebészi szövődmények:

- Vérzés
- Thromboembolia
- Általános fertőzőes szövődmények: Bronchitis, Pneumonia, Uroinfectio

Speciális sebészi szövődmények:

- Varratinsufficiencia:
megfelelő sebészi technika esetén a gastro-entero anastomosisoknál ritka, a nyelőcső-anastomosisoknál is 10% alatt fordul elő. Ritkán duodenumcsomok insufficiencia is előfordul. A nyelési röntgenen mutatózó kis extralumináció konzervatív kezelendő: carentia, parenteralis táplálás. Nagy insufficiencia esetén reoperatio, újravarrás, drainage vagy az anastomosis teljes lebontása jejunostomiával.
- Pancreas-fistula, tályog:
kiterjesztett műtét után alakulhat ki. Kezelése konzervatív: carentia, octreotid esetleg sósavas öblítés. Tályog esetén percutan drainage.

- Subphrenicus abscessus:
lépeltávolítás esetén fordulhat elő. Percutan drainage.
- Sebgyógyulási zavar
Lokális kezelés
- Elhúzódó nyirokfolyás

2.2.1. *Gastrectomia késői szövődésményei*

- Anastomosis szűkület (okai: varrógépfaj méretének helytelen megválasztása, technikai hiba, lezajlott anastomosis insufficientia, recidiva).
- Postgastrectomiás szindróma (6.táblázat)

6. táblázat: Postgastrectomiás szindróma

| Tünetek | Megelőzése, kezelése |
|--------------------|--|
| - Súlyvesztés | Napi többszöri (6-7x) étkezés, Pancreas enzim készítmények |
| - Dumping syndroma | Szilárd étel és folyadék bevitele külön Napi 2-3-nál több híg széklet esetén loperamid |
| - Anaemia | 3 havonta 300-1000 µg B12-vitamin i.m. Vashiány esetén vas-folsav készítmény |
| - Alkáliás reflux | Reflux esetén bevonószerek, prokinetikumok |

3. Prognózis

A gyomorrák prognózisa a daganat kiterjedésétől, agresszivitásától, bizonyos korlátok között a beteg általános állapotától valamint az alkalmazott kezelés radikalitásától függ. Multivariáns analízis egyértelmű prognosztikus faktorként igazolta a UICC stádiumot (I-IV), a nyirokcsomómetastasisok jelenlétét, a távoli áttétek jelenlétét és a műtéti radikalitást jelző R 0/1/2 reszekciót. Igazolták a vasculáris invázió, a nyirokérinvázió, a nyirokcsomóarány (pozitív/eltávolított nyirokcsomók aránya) valamint a peritonealis lavage citológiai pozitivitásának prognózist befolyásoló hatását, illetve, kemoterápia esetén az arra adott válasz mértékét igazolták a prognózis előjelzőjeként. Számos egyéb faktor prognózis befolyásoló hatását vizsgálták és igazolták, u.m. E-cadherin, p53, PCNA, c-erb-B2, Bcl-2, CEA ill. CA19-9, EGFR stb., ezek a kisebb beteganyagok azonban multivariáns analízisre nem voltak alkalmasak.

A kiterjesztett nyirokcsomódisszekció prognózist javító hatását ezidáig nem sikerült igazolni. Sebész számára legfontosabb tanulság tehát, hogy – bár elismerjük hogy a rák az egészen korai esetektől eltekintve szisztémás betegség mégis - az R0 reszekció elérése javítja a beteg prognózist előrehaladott esetekben is.

VI. Irodalomjegyzék

1. Abe N., Watanabe T., Toda H. et al.: Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. Am J Surg. 181: 356-361, 2001.
2. Arai K., Takahashi T., Iwasaki Y., Katayanagi S., Sasaki T.: Adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. In Santoro E., Garofalo A. eds. Gastric Cancer in the World 2003, Edizioni Scientifiche Romane, Róma 2003.

3. Bonenkamp J. J., Hermans J., Sasako M., van de Velde C. J.: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Eng J Med* 340: 908-914, 1999.
4. Chun Y.S., Lindor N.M., Smyrk T.C. et al.: Germline E-cadherin gene mutations – Is prophylactic gastrectomy indicated? *Cancer*. 92: 181-187, 2001.
5. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J. et al.: Patients survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long term results of the MRC randomised controlled trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 79: 1522-30, 1999.
6. Ekstrom A.M., Held M., Hansson L. et al.: Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 121: 784-791, 2001.
7. Hermans J., Bonenkamp J.J. et al.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 11: 1441, 1993.
8. Horváth Ö.P., Kalmár K., Cseke L.: Aboral pouch with preserved duodenal passage – new reconstruction method after total gastrectomy. *Dig Surg*. 19: 261-266, 2002.
9. Huntsmann D.G., Carneiro F., Lewis F.R. et al.: Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germline E-cadherin mutation. *N Engl J Med*. 344: 1904-1909, 2001.
10. Lowy A.M., Mansfield P.F., Leach S.D., Pazdur R., Dumas P., Ajani J.A.: Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann. Surg.* 229: 303-308, 1999.
11. Macdonald J.S., Smalley S., Benedetti J. et al.: Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of the stomach and G.E. junction. Results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008) American Society of Clinical Oncology 2000.
12. Matsukura N., Tajiri T., Kato S. et al.: Helicobacter pylori eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. *Gastric Cancer*. 6: 100- 107, 2003.
13. Melcher A.A., Mort D., Maughan T.S.: Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) as neoadjuvant chemotherapy in gastro-oesophageal cancer. *Br. J. Cancer*. 74: 1651-4, 1996.
14. Schuhmacher C.P., Fink U., Becker K., Busch R., Dittler H.J., Mueller J., Siewert J.R.: Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer*. 91: 918-27, 2001.
15. Siewert R., Fink U., Sendler A. et al.: Gastric Cancer. *Current Problems in Surgery* 34 (11): 837-939, 1999.

Kapcsolódó internetes oldalak

www.moktav.hu

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.

VII. Melléklet

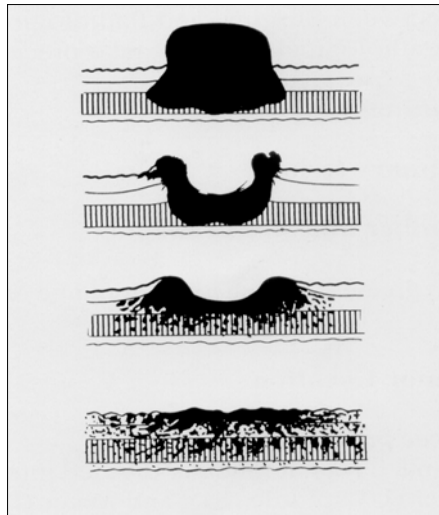
1. Illusztrációk
 1. ábra: a gyomorrák Borrmann beosztása
 2. ábra: a gyomor nyirokelvezetése
 3. ábra: kezelési algoritmus
 4. ábra: rekonstrukció típusok

Bormann I.: Körülírt polyposus carcinoma, jelentős ulceratio nélkül

Bormann II.: Körülírt, felhánt szélű kifeléyesedő carcinoma

Bormann III.: Diffúzan infiltráló kifeléyesedő carcinoma

Bormann IV.: Diffúzan infiltráló carcinoma ulceratio nélkül, gyakran nyálkahártya-laesio nélkül (Linitis plastica)



1. ábra

2. ábra: A Japán Gyomorrák Társaság nyirokcsomó beosztása

I. csoport:

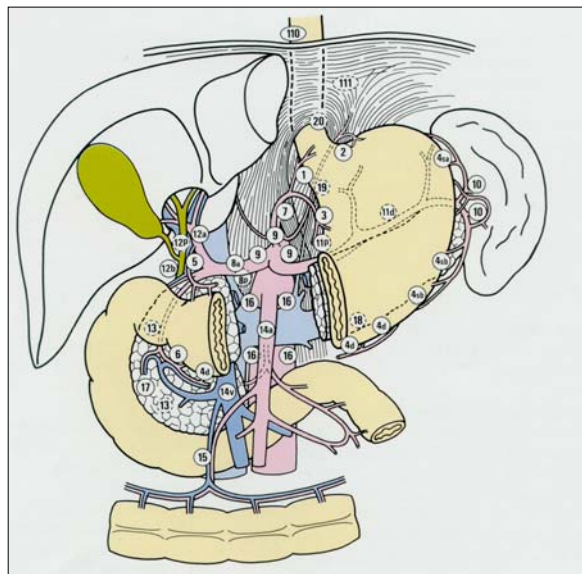
Perigastricus nyirokcsomók: jobb és bal paracardiális (1,2), a kis és nagygyömbület melletti (3,4), és a supra és infrapyloricus nyirokcsomók (5,6)

II. csoport:

Nagyerek mentén elhelyezkedő nyirokcsomók : a. gastrica sinistra (7), a. hepatica communis (8), tr. coeliacus (9), léphilusi (10), a. lienalis (11) melletti nyirokcsomók

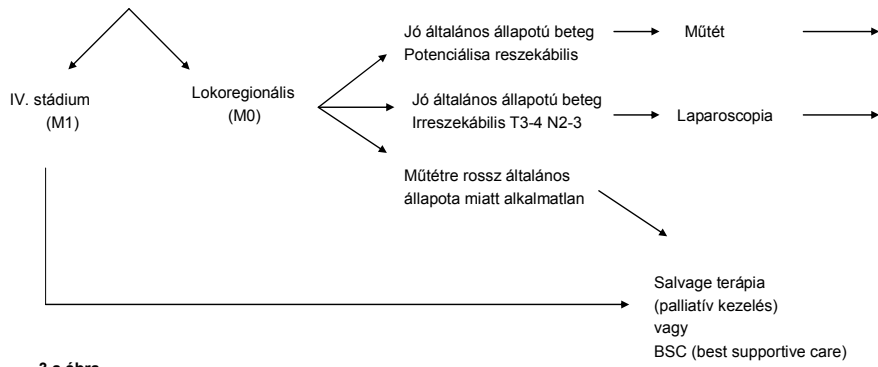
III. csoport:

lig. hepatoduodenale (12), pancreasfej mögött (13), a. et v. mesenterica sup. (14), a. et v. colica media (15), aorta (16), pancreasfej előtt (17), pancreas alsó éle mellett (18), diaphragma alatt (19), hiatus oesophagei (20) nyirokcsomók

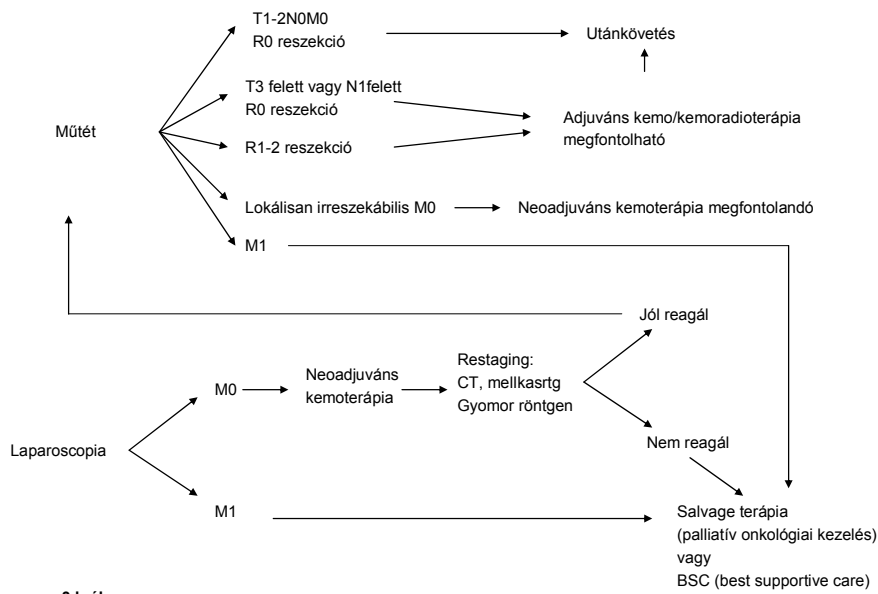


Kivizsgálás:

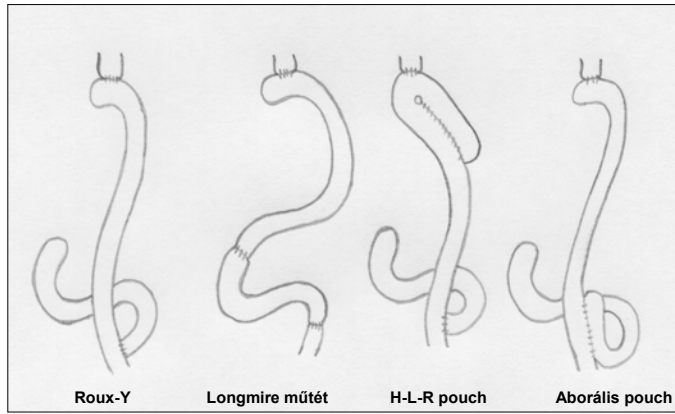
- Anamnézis, fizikális vizsgálat
- Vérkép, alvadás, máj és vesefunkciók
- Hasi ultrahang
- Mellkas röntgen
- Gyomor röntgen
- Hasi CT
- Oesophago-gastroscoopia, biopszia
- Endoscopos ultrahang



3.a ábra



3.b ábra



4. ábra : Reconstructio típusok