

Változások a felső gastrointestinalis tumorok kezelésében

A nyelőcső- és gyomortumorok ellátása a sebész szemszögéből

Vass Tamás dr. ■ Bán Kinga dr. ■ Bennemann Stephan dr.
Balázs Ákos dr. ■ Szijártó Attila dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

A felső gastrointestinalis traktus daganatai nagy mortalitású betegségek. Az elmúlt évtizedekben bekövetkezett technikai fejlődésnek köszönhetően a betegek túlélése jelentősen javult, de az átlagos 5 éves túlélés sem gyomor-, sem nyelőcsőtumorok esetén nem haladja meg a 35%-ot. A szűrőprogramot bevezető országokban a betegek gyakran korai stádiumban kerülnek felfedezésre, és ellátásuk endoszkópos úton is lehetséges. Az onkológia fejlődésével a tumorok terápiájának a multimodális megközelítés lett az alapja, ezzel mód nyílt az előrehaladott állapotú betegek mind nagyobb arányú kuratív célú kezelésére. A minimálisan invazív technikák térhódítása megfelelő onkológiai radikalitás mellett csökkentette a műtéti megterhelést és javította a posztoperatív felépülést. Az utóbbi években egyre nagyobb hangsúlyt kapott a betegek komplex előkészítése, így tovább javultak a műtéttel kapcsolatos morbiditási mutatók. Írásunkban összefoglaljuk a felső tápcsatorna daganatainak ellátásában az utóbbi évtizedekben bekövetkezett változásokat.

Orv Hetil. 2024; 165(6): 203–210.

Kulcsszavak: nyelőcsőtumor, gyomortumor, nyelőcsősebészet, gyomorsebészet, perioperatív ellátás

Changes in the treatment of upper gastrointestinal tumors

Management of esophageal and gastric cancer from the surgeon's point of view

Tumors of the upper gastrointestinal tract have a high mortality. Due to technical advances in recent decades, the survival of patients has improved significantly, but the average 5-year survival rate for neither stomach nor esophageal tumors does not exceed 35%. In countries that have introduced the screening program, patients are often detected at an early stage, when endoscopic care is also possible. With the development of oncology, the multimodal approach in tumor therapy became the standard, thereby opening a way to treat more and more advanced patients for curative purposes. The introduction of minimally invasive techniques, along with adequate oncological radicality, reduced the surgical load and improved postoperative recovery. In recent years, an increasing emphasis has been placed on the complex preparation of patients, so the morbidity indicators associated with surgery have improved further. Here we summarize the changes in the care of tumors of the upper digestive tract.

Keywords: esophageal cancer, stomach cancer, esophageal surgery, gastric surgery, perioperative management

Vass T, Bán K, Bennemann S, Balázs Á, Szijártó A. [Changes in the treatment of upper gastrointestinal tumors. Management of esophageal and gastric cancer from the surgeon's point of view]. Orv Hetil. 2024; 165(6): 203–210.

(Beérkezett: 2023. december 4.; elfogadva: 2023. december 18.)

Rövidítések

ASA = (American Society of Anesthesiologists) Amerikai Aneszteziológusok Társasága; BMI = (body mass index) testtömegindex; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CT = (computed tomography) komputertomográfia; ECOG =

(Eastern Cooperative Oncology Group) Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport; ESMO = (European Society for Medical Oncology) Európai Orvosi Onkológiai Társaság; GLOBOCAN = (Global Cancer Observatory) a rákos megbetegedések globális statisztikáját tartalmazó adatbázis; HR = (hazard ratio) kocká-

zati arány; JGCA = (Japanese Gastric Cancer Association) Japán Gyomorrák Szövetség; MIE = (minimally invasive esophagectomy) minimálisan invazív nyelőcső-reszekció; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képképzés; NCCN = (National Comprehensive Cancer Network) Nemzeti Átfogó Rák Hálózat (USA); PET = pozitronemissziós tomográfia; TNM = tumor, nodus, metastasis

A felső gastrointestinalis traktus daganatait a halálozás terén gyakoriságban világszerte számos rosszindulatú betegség megelőzi (a gyomor az 5., a nyelőcső a 9.), ugyanakkor a daganathoz köthető összes halálozás 7,7%-áért a gyomor, 5,5%-áért a nyelőcső malignus betegségei tehető felelőssé, s ezzel a felső gastrointestinalis traktus tumorai a 3. és 6. helyen található [1]. A késői felfedezés következtében az előrehaladott stádiumú betegség kuratív kezelése sok esetben már nem lehetséges, és ez a rendkívül rossz 5 éves túlélési adatokban is megmutatkozik (gyomor: 33,3%, nyelőcső: 20,6%) [2]. A diagnosztika, az endoszkópos és sebészi technika, valamint az onkológiai kezelés fejlődésének köszönhetően az elmúlt évtizedekben a túlélés jelentősen javult. A változások azonban nemcsak az orvostudomány fejlődésében, hanem a betegségek epidemiológiájában is megfigyelhetők. A mindkét betegségre jellemző fokozatos incidenciacsökkenés mellett főleg az idősebbeket érintő abszolút esetszám növekedése figyelhető meg, olyannyira, hogy a GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) számításai szerint 2040-re Magyarországon a nyelőcsőtumorok száma várhatóan 12,1%-kal, a gyomortumoroké 19,1%-kal fog emelkedni [3]. A legmarkánsabb változás a 75 év feletti korosztályt érinti (nyelőcső: 45,1%, gyomor: 34,7%), ami jelentős nehézséget jelent a megfelelő gyógykezelés megválasztásában.

Nyelőcsődaganat

A nyelőcsőtumorok terén mind az alapvető tumortulajdonságok, mind az ellátás tekintetében a Földön mintha két teljesen különböző daganatentitásról beszélhetnénk. „Keleten”, a „nyelőcsőráköv” országaiban (Irak északi része, közép-ázsiai országok, Észak-Közép-Kína) lényegesen nagyobb gyakoriság, laphámcarcinoma-dominancia, elsősorban a szűrőprogramoknak köszönhetően korábbi felfedezési stádium, jobb túlélés jellemző. „Nyugaton” domináns szövettani típus az adenocarcinoma, distalisabb elhelyezkedés, későbbi felfedezés, rosszabb túlélés figyelhető meg. Magyarország valahol a kettő között helyezkedik el. A hajlamosító tényezők terén is jelentős a különbség: a laphámcarcinoma esetén a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás, a mirigyhám-eredetű tumorok kialakulásában az elhízás és a refluxbetegség szerepe meghatározó. E kockázati tényezőknek az elmúlt évtizedekben bekövetkezett változása (a Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint az elhízás aránya nőtt:

1950-ben 13%, 2019-ben 22% volt; a rendszeres alkoholfogyasztók aránya nőtt: 8,6% vs. 9,3%; a dohányzás érdemben nem változott: 25%) [4–6] miatt az adenocarcinomák relatív incidenciájának növekedése tapasztalható, de a laphámrák továbbra is az esetek több mint 60%-áért tehető felelőssé [7]. A különbözőségek ellenére a kutatások eredményeként a tumorok ellátási gyakorlata a két régióban számos ponton közeledett egymáshoz.

Betegszelekció, beteg-előkészítés

A nyelőcső-reszekció komplex, nagy megterheléssel járó műtét, ezért az ellátásban egyre nagyobb hangsúlyt kap a megfelelő betegszelekció és az ezt követő előkészítés. A 'staging' vizsgálatokat követően (endoszkópia, CT, PET/CT, endoszkópos ultrahangvizsgálat) csak a tumorméret, a mélységi terjedés, az elhelyezkedés, a szövettani típus ismeretében lehet dönteni az optimális terápiás megoldásról. A kezelés lehetséges invazivitását azonban a beteg általános állapota és társbetegségei is alapvetően meghatározzák. A nyelőcsőtumoros betegek többsége idős, számos társbetegséggel bír, egyes felmérések alapján mintegy 65%-uk ASA (American Society of Anesthesiologists) 3-as kockázati csoportba tartozik, és mindössze 31,6%-uk teljesíti a kis kockázatú csoport feltételeit (ASA ≤ 2 , ECOG ≤ 1 , ≤ 65 éves kor, BMI 19–29 kg/m²) [8]. További problémát jelent, hogy a késői felfedezés miatt a betegek több mint felében a diagnózis felállításakor már súlyos táplálkozási nehézség áll fenn (49,5% pépes ételt, 7,3% folyadékot tud csak fogyasztani, 2,8% pedig már semmit nem tud lenyelni), és a betegeknél mért malnutritio egyes populációkban a 80%-ot is megközelíti [9]. A jelentős, 10%-ot meghaladó fogyás szignifikánsan csökkenti az 5 éves túlélést (HR 1,34, CI 95% 1,02–1,74) és a kemoterápia toxicitásával szemben mutatott toleranciát [10]. Nem véletlen, hogy az utóbbi években több komplex előkészítési programot dolgoztak ki. A már bizonyítottan fokozott hatékonyságú programok mellett egyre nagyobb szerephez jut a prehabilitáció, mely a táplálás mellett a betegek egészségügyi státuszának optimalizálását, pszichés és fizikai előkészítését is célozza. Számos randomizált vizsgálat igazolta a prehabilitáció hatékonyságát nagy onkológiai hasi műtétek kapcsán. Bár a fiziológiai tartalékok növekedése volt megfigyelhető, és a neoadjuváns kezelés alatt alkalmazott prehabilitáció segített megőrizni az izomtömeget, a műtéti kimenetelre gyakorolt hatása egyelőre nem egyértelmű [11]. Az eddigi eredmények alapján az látható, hogy a morbiditási, mortalitási mutatók tekintetében elsősorban az elesett állapotú betegek műtétei kapcsán várhatunk szignifikáns javulást. Nyelőcsőrákos betegek prehabilitációjának vizsgálatára jelenleg egy nagy multicentrikus, randomizált kutatás van folyamatban (PREHAB study) [12].

Korai rák, szűrés

A nyelőcsőrakos betegek hosszú távú túlélésének kulcsa a korai felismerés. Míg áttétes esetben az 5 éves túlélés alig haladja meg az 5%-ot, ez az arány lokalizált esetben már 47,3%, korai – mélyégi terjedésében a submucosát meghaladó – rákok esetében megfelelő endoszkópos vagy nyitott sebészeti műtét mellett pedig már 80–90%-ra emelkedik [2]. A nyirokcsomóáttét valószínűsége az ellátási algoritmus kulcspontja. Felszínes tumorok esetén, ha a nyirokcsomóáttét valószínűsége 10%-nál kisebb, az endoszkópos reszekció vállalhatóan kis kockázattal bír, és önállóan kuratív eljárásként végezhető. Mélyebb terjedés esetén, ha az esély meghaladja a 10%-ot, a regionális nyirokcsomók kontrollját is biztosítani kell. Az ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) 2022. évi ajánlása szerint endoszkópos submucosa-dissectióval végzett *en bloc* reszekció végezhető minden, klinikailag T1a m3 (a mucosa muscularis rétegét elérő) / T1b-sml (a submucosa felső harmadát érintő) nem körkörös és T1a m1/m2 (epithelialis rétegre korlátozódó/lamina propriát elérő) körkörös terjedést mutató rák esetén. Ha a reszekció ép szegéllyel történt, a mélyégi terjedés az sml-et nem haladja meg, a tumor jól differenciált, és nyirokér-inváziót nem mutat, a reszekció kuratívnak tekinthető. Bármely rizikó fennállása esetén a kezelés komplettálása szükséges, nyelőcső-reszekcióval vagy választott esetben (kemo)radioterápiával [13]. Ilyen korai, még tünetmentes stádiumban tumort felfedezni szinte kizárólag szűréssel lehetséges. Kínában a bevezetett szűrőprogram (40–69 év, kromoendoszkópia) a laphámhoz kapcsolt kumulatív mortalitás 33%-os csökkenését eredményezte a vizsgált populációban [14]. Modellszámítások alapján az eljárás csak nagy incidenciájú országokban költséghatékony, jelenleg Magyarországon csak a nagy kockázattal rendelkező betegek (Barrett-nyelőcsőtumor, fej-nyak tumor, tylosis, korróziós nyelőcsősérülés) esetében javasolható. A virtuális (keskeny sávú képalkotás) vagy festék használatával elvégzett kromoendoszkópia olcsó és jó hatékonyságú, ugyanakkor a vizsgálat szenzitivitása és specificitása szövettani mintavétel nélkül is 100%-ra és 80%-ra növelhető [15].

Multimodális kezelés

A nyelőcsőtumoros betegek kuratív kezelésének a mai napig kulcseleme a nyelőcső műtéti eltávolítása, ugyanakkor a 2000-es években egyre több tanulmány bizonyította a multimodális kezelés hatékonyságát. Neoadjuváns kemoterápia alkalmazásával jelentős tumorméret- és stádiumcsökkenés, jobb R0- (negatív mikroszkópos szegély) reszekciós arány és jobb 5 éves túlélés (55% vs. 43%) érhető el [16–18]. A CROSS-tanulmányban a neoadjuváns kemoradioterápiával több mint duplájára nőtt a medián túlélés a csak műtéttel kezeltékhez viszonyítva (49,4 vs. 24 hónap) [19]. A japán vizsgálat kivételével (itt „enyhe” eltérés volt a neoadjuváns kezelést nem kapott betegek

javára) egyik tanulmány során sem találtak szignifikáns eltérést a műtéttel kapcsolatos morbiditási és mortalitási mutatókban. Az onkológiai kezelés különösen hatékony a nyaki nyelőcsőtumorok esetén. Kuratív céllal alkalmazott kemoradioterápia mellett majdnem 60%-ban teljes patológiai remisszió érhető el, és bár az 5 éves túlélés nem különbözik szignifikánsan, az elért életminőség jelentősen jobb, mint radikális reszekció esetén [20]. A neoadjuváns kezelés hatására a nyelőcsőrakos betegek mintegy harmadában (adenocarcinoma 23%, laphámcarcinoma 49%) komplett patológiai remisszió érhető el, és ennek a betegcsoportnak a posztoperatív teljes és recidívamentes túlélése szignifikánsan jobb, ugyanakkor jelenleg nem áll rendelkezésre olyan módszer, amellyel a tumor komplett remissziója kimondható és a beteg szoros követése biztonsággal megvalósítható, ezért a „watch and wait” (figyelj és várj) stratégia megvalósítása egyelőre csak klinikai kutatás keretei között javasolt [19]. MRI, endoszkópos ultrahangvizsgálat, ultrahangvezérelt biopszia, PET/CT alkalmazásával kapcsolatos hatékonysági vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak (ESOSTRATE, NCT02551458, ESOPRESSO, NCT01740375, PRIDE, SANO).

Műtéti megoldások

A nyelőcső anatómiailag a nyakról indulva a mellkason keresztül jut a hasüregbe, és lefutása során számos olyan szerv közelségében halad, amelynek tumoros érintettsége esetén radikális reszekció nem jön szóba. Mind a behatolás útja (has, mellkas), módja (nyitott, torakoszkópos, laparoszkópos, robotasszisztált), a reszekció mérete (distalis, parciális, szubtotális reszekció), mind az eltávolításra kerülő nyirokcsomók lokalizációja és száma szempontjából jelentős eltérések vannak régióként, országonként, sőt akár intézetenként. A tradicionális transthoracalis oesophagectomia okozta extrém megterhelés miatt kifejlesztett, a mellkas megnyitása nélkül végezhető (transhiatalis oesophagectomia) megoldás csökkenti ugyan a műtéthez kapcsolt morbiditást, de onkológiai kompromisszummal jár. A két módszert összehasonlító, mindmáig egyetlen randomizált vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget a műtéti típusok között a posztoperatív mortalitásban. Az egyes alcsoportok vizsgálatok azonban a valódi nyelőcsőtumorok (alsó harmadi nyelőcső és Siewert I. típusú nyelőcső-gyomor átmeneti tumorok (1. táblázat) esetében a transthoracalis

1. táblázat | A nyelőcső-gyomor átmenet tumorainak Siewert szerinti beosztása

Siewert I. A tumor centruma az alsó nyelőcsőszakaszon helyezkedik el 1–5 cm távolságban a nyelőcső-gyomor átmenettől

Siewert II. A tumor centruma a nyelőcső-gyomor átmenet felett 1 cm-re, alatta 2 cm-re lévő szakaszok által határolt területen helyezkedik el

Siewert III. A tumor centruma a gyomorban, a nyelőcső-gyomor átmenet alatt 2–5 cm távolságban van

calis oesophagectomia mellett jobb hosszú távú túlélést értek el. Ez a különbség még látványosabb volt azon betegek között, akiknél 1–8 számú áttétes nyirokcsomót találtak (5 éves lokoregionális betegségmentes túlélés: 64% vs. 23%) [21]. Az elmúlt évtizedekben a sebészi technika és eszközpark fejlődése egy új módszer: a minimálisan invazív nyelőcső-reszekció (MIE – minimally invasive esophagectomy) fokozatos térhódítását eredményezte. Először a TIME 'trial', majd a MIRO 'trial' igazolta az új technika hatékonyságát (kevesebb műtéti vérvesztés, műtét utáni kisebb fájdalom, kevesebb légúti szövődés) [22, 23]. A TIME 'trial' a hosszú távú túlélésben még nem talált különbséget, de a MIRO 'trial' során a 3 éves túlélés szignifikánsan jobbnak (67 vs. 54,8%) bizonyult a hibrid beavatkozás után. Ezt követően, mivel a MIE során kisebb műtéti invázió mellett a nyitotthoz hasonló onkológiai radikalitás tűnt elérhetőnek, a minimálisan invazív technika alkalmazása robbanásszerűen terjedt. Az IVORY-tanulmány adatai szerint 2007 és 2016 között Hollandiában a distalis nyelőcső/nyelőcső-gyomor átmeneti tumorok miatt transthoracalisan végzett műtétek aránya 41%-ról 81%-ra, a minimálisan invazív műtéteké 7%-ról 80%-ra emelkedett [24].

Egy 2019-ben megjelent, több mint 14 000 beteget feldolgozó metaanalízis eredménye alapján a MIE a nyitott nyelőcső-reszekció műtéteivel összevetve azonos vagy jobb hosszú távú túlélést biztosít. A teljes 5 éves mortalitás 18%-kal, a 3 éves 15%-kal, az 5 és 3 éves betegség-specifikus mortalitás 17%-kal és 16%-kal bizonyult alacsonyabbnak a MIE-csoportban [25]. A robotasszisztált technika a nyelőcsősebészetben is biztonságosan alkalmazható. A nyitott műtétekkel szemben a prioritása kétségtelen, de MIE-vel összehasonlítva az eredmények egyelőre nem egyértelműek. Eddig egyetlen randomizált vizsgálat (RAMIE 'trial') adatai alapján a két technika azonos morbiditással, mortalitással, tüdőszövődésekkel, varratelégtelenséggel, R0-reszekciós aránnyal járt. Különbséget csak a műtét hossza (MIE 244,9 perc vs. robot-MIE 203,8 perc) és a bal nervus (n.) recurrens mellől eltávolított nyirokcsomók tekintetében találtak (az eltávolítás sikeressége: 67,6% vs. 79,5%) [26]. Robotasszisztenciával transcervicalis mediastionoszkópos nyelőcső-reszekció, mediastinalis nyirokcsomó-dissectio végezhető úgy, hogy féloldali lélegeztetésre nincs szükség, így súlyos tüdőbetegségben szenvedő betegek radikális operációja is lehetséges [27].

A nyirokcsomók érintettsége a nyelőcsőrákos betegek hosszú távú túlélését meghatározó prognosztikai tényező, ezért logikus elképzelés, hogy minden olyan nyirokcsomó eltávolítása, amelyben áttét képződhet, a beteg túlélését javítja. A nyirokcsomó-dissectionnak határt szab, hogy a posztoperatív szövődmények száma a kiterjesztés méretével párhuzamosan nő. A nyelőcső falában futó, egymással közlekedő nyirokplexusok miatt a tumor már nagyon hamar nyirokrendszeret érintő disseminációt okozhat, nemritkán a tumorhoz közel lévő nyirokcsomókat átugorva távolabb lévő nyirokcsomókban képezve

áttétet, ezért nehéz azon régiók meghatározása, amelyek eltávolítása egy kuratív műtét részét kell hogy képezzék. 'Sentinel' nyirokcsomók identifikálására tett kísérletek során a variációk igen hosszú sorát kapták, ezért a technika alkalmazhatósága nyelőcsőrák esetén kérdéses [28]. Úgy tűnik, hogy a szövettani típus nem befolyásolja az áttétes nyirokcsomók mintázatát, ugyanakkor a tumor mérete, mélységi terjedése és a szerveken belüli elhelyezkedése fontos tényező [29]. A felső mediastinalis tumorok a leggyakrabban a jobb oldali n. laryngeus recurrens menti nyirokcsomókba (60%), a középső mellkasi tumorok a nyaki és a jobb n. laryngeus recurrens menti, illetve a nyelőcső menti nyirokcsomókba (24%–23%–23%), az alsó mellüregi tumorok a bal gyomorartéria mentén lévő nyirokcsomókba (28%) adnak áttétet [30, 31]. A nyelőcső-gyomor átmeneti tumorok nyirokcsomóáttéteinek eloszlását a nyelőcső érintettségének hossza határozza meg. Ha a tumor a nyelőcső 4 cm-esnél kisebb szakaszát érinti, az áttétek a legnagyobb valószínűséggel a hasi és az alsó mediastinalis nyirokcsomókban keletkeznek, míg azt meghaladó terjedés esetén a középső és a felső mellkasi régiók érintettsége is meghaladja a 10%-ot (14,3%), így a műtét során ezen régiók eltávolítása is javasolt [29].

A nyugati és keleti iskolák között eltérés látható a nyaki nyirokcsomók tekintetében is. Japánban és a kelet-ázsiai országokban a műtét során nyaki nyirokcsomóblokk-eltávolítást végeznek, míg a nyugati országokban a kétmezős lymphadenectomia az általánosan elfogadott. Még különlegesebb a supraclavicularis nyirokcsomók megítélése. Nyugaton a kulcscsont feletti pozitív nyirokcsomót távoli áttétként kezeljük, míg keleten a régió eltávolítása sokáig a műtét részét képezte. Ezt az ellentétet feloldani látszik egy 2022. évi japán metaanalízis, mely szerint a régió nyirokcsomóinak eltávolítása laphámrák esetén a 3 és 5 éves túlélés tekintetében semmilyen túlélésbeli előnyt nem biztosít [32]. Egy 2605 beteget feldolgozó kohorsz tanulmány arra a következtetésre jutott, hogy a kiterjesztés nagysága csak bizonyos szintig növeli a betegek túlélését. Eredményeik alapján az eltávolítandó nyirokcsomók száma 20 és 30 között határozható meg [33]. A neoadjuváns kezelés általános alkalmazása további kérdéseket vet fel. Már a CROSS 'trial' során is látható volt, hogy míg a csak sebészi karon az eltávolított nyirokcsomók száma pozitív korrelációt mutatott a túléléssel, addig a kezelték között az már nem volt tapasztalható [19]. *Kurokawa és mtsai* 2019. évi eredményei [29] során is látható volt, hogy a preoperatív kezelés a felső és középső mediastinalis nyirokcsomók érintettségét 10% alá csökkentette (5,1% és 7,5%). Az optimális nyirokcsomó-dissectio jelenleg sincs meghatározva, talán a folyamatban lévő TIGER-tanulmány sok kérdésre választ ad majd [34].

Gyomorrák

A gyomorrák incidenciájában már majdnem egy évszázada tapasztalt csökkenés mellett a szövettani típus (diffúz

és intestinalis), a gyomron belüli elhelyezkedés és a koroszlás tekintetében sajnálatos negatív tendenciák tapasztalhatók. A nagy incidenciájú régiókban gyakoribb intestinalis típus főleg idős férfiakat érint, míg a rosszabb prognózisú, diffúz típusú carcinoma jellemzően a fiatalabb korosztály betegsége [35]. A két típusban észlelt eltérő mértékű csökkenés következtében egyes populációkban a diffúz carcinoma előfordulása már eléri a 30%-ot [36]. Ezzel párhuzamosan a tumorok elhelyezkedésében proximalis irányú eltolódás figyelhető meg. A gyomor felső felén elhelyezkedő tumorok jellemzően nem atrophias gastritis mellett alakulnak ki, és gyakrabban érintenek fiatalabb generációkat (<50 év). A változás pontos oka egyelőre tisztázatlan, de az autoimmun gastritis incidenciájának növekedése, valamint a savcsökkentők és antibiotikumok túlzott használata következtében kialakult dysbiosis kóroki szerepe lehetséges [35].

Korai rákok, szűrés

Ahogy a nyelőcsőrák esetén említettük, a hosszú távú túlélés kulcsa gyomorrák esetén is a korai felismerés. Amennyiben a daganat a mucosára/submucosára korlátozódik (T1), a betegek 5 éves túlélése eléri a 90%-ot, míg regionális terjedés esetén ez már csak alig 32% [37]. Kelet-Ázsiában a szűrésprogramok bevezetését követően ma már a betegek felét (Európában és az USA-ban ez 15–20%) korai stádiumban fedezik fel, ezért a gyomorrákos betegek átlagos 5 éves túlélése eléri a 70%-ot [38]. Azon korai rákoknál, amelyeknél a nyirokcsomóáttét képződésének nem nagy a kockázata (<10%), kuratív céllal endoszkópos reszekció végezhető. A kockázatot a tumor mérete, mélységi terjedése, differenciáltsági foka, makroszkópos megjelenése és nyirokér-invázió megléte együttesen határozzák meg. Az ESGE ajánlása alapján ha nyirokér-invázió áll fenn, a mély submucosa érintett (>500 µm), alacsony differenciáltság mellett fekélyképződés látható, vagy a tumor nagyobb, mint 2 cm, illetve a pT1b-tumor nagyobb, mint 3 cm, a nyirokcsomóáttét lehetősége meghaladja a 10%-ot, így a betegnek sebészeti ellátást kell javasolni [13].

Multimodális kezelés

A MAGIC-tanulmány gyomorrra vonatkoztatott adatai is igen meggyőzőek voltak. Mind a kuratív reszekció aránya (79% vs. 70%), mind a teljes 5 éves túlélés (36% vs. 23%) jobbnak bizonyult perioperatív kemoterápiás kezelés mellett [16]. Az adjuváns és a neoadjuváns kemoterápiát összehasonlító PRODIGY 'trial' során a műtét előtti kezelést követően szignifikánsan kevesebb volt a pT4- (19% vs. 40%) és több a pN0-esetek száma (55% vs. 22%), bár ez az előny szignifikáns hosszú távú túlélésben nem jelentkezett [39]. Ezek alapján a jelenlegi ajánlások szerint (ESMO, NCCN) 'stage' Ib (T1N1M0/T2N0M0) vagy azt meghaladó stádiumú tumoroknál perioperatív kezelés alkalmazása javasolt. Preoperatív

vizsgálat során cT2N0M0-stádiumú gyomortumor primer sebészi ellátása elfogadható, de a műtétet adjuváns kezelésnek kell követnie.

Sebészet

Hagyományosan a műtét a gyomor teljes vagy részleges eltávolítása. Sok intézményben diffúz szövettani típus esetén az R0-reszekció elérése érdekében bármely tumorlokalizáció mellett teljes gastrectomiát végeztek. Tekintve azonban, hogy a gyomor teljes eltávolítása súlyos életminőség-romlást idéz elő, és amennyiben a reszekció megfelelő biztonsági zónával kivitelezhető (ESMO: 5 cm intestinalis, 8 cm diffúz; JGCA: T1–2 3 cm, T3–4 5 cm; NCCN: mikroszkópos ép szegély), a gastrectomia az onkológiai radikalitást nem növeli, jelenleg minden lehetséges esetben parciális gyomorreszekció végzése javasolt. Korai rákok esetén (cT1N0) a japán irányelvben foglaltak szerint funkciókímélő reszekció (pylorusmegtartó/proximalis gastrectomia) végezhető. A műtét megfelelő onkológiai radikalitással bír, és jobb posztoperatív életminőséget ad [40]. Egy 2021-ben közzölt metaanalízis előrehaladott stádiumú tumorok esetén is szignifikánsan jobb 5 éves túlélést talált a proximalis reszekciós betegcsoportban; alcsoportvizsgálatok során ez a túlélésben tapasztalt előnyt a korai rákok esetén nem volt tapasztalható [41]. Proximalis gyomorreszekció esetén a maradék nagygyömbület menti (4d) és a pylorus környéki nyirokcsomók (5, 6) eltávolítására nincs mód, de ezek tumoros érintettsége proximalis elhelyezkedésű T2–3-as tumorok esetén ritka (4d: 0,99%, 5–6: 0%) [42]. Jelentős problémát jelent, hogy a direkt gyomor-nyelőcső anastomosis mellett súlyos epés reflux alakul ki, ezért a műtétnek számos módosítását (mandzsettaképzés, jejunalis interpositum, úgynevezett 'double-tract' rekonstrukció) alkalmazzák változó hatékonysággal.

Nyirokcsomó-dissectio javasolt jelenleg mind a nyugati országokban, mind keleten a perigastricus (1–6) és a truncus coeliacus ágak mentén (7–12). Az eltávolított nyirokcsomók nagyobb száma melletti pontosabb 'staging' lehetősége vitathatatlan, de a nagyobb kiterjesztés túlélésre gyakorolt kedvező hatása nem egyértelmű. A D1–D2 összehasonlítása során a Dutch 'trial' nem talált szignifikáns különbséget a teljes túlélés tekintetében, ugyanakkor D2 esetén ritkább volt a lokális (12% vs. 22%) és a regionális recidíva (13% vs. 19%) és a daganathoz köthető halálok (37% vs. 48%) [43]. Más tanulmányok a centralizáció szükségességét hangsúlyozták: nagy esetszámmal dolgozó intézményekben kisebb szövődésménnyráta mellett szignifikánsan jobb túlélés volt elérhető [44]. A D2-nél magasabb szintű (D3) kiterjesztés már nem javítja tovább az onkológiai eredményeket, és fokozza a morbiditást, ezért nem ajánlott [45]. A korai rákok miatt végzett műtéteknél felmerül a 'sentinel' nyirokcsomó jelölése, de az eredmények ellentmondásosak. Egyes vizsgálatok a módszer nagy érzékenységet mutattak (találati arány: 98%), míg mások a fals negatív esetek

elfogadhatatlanul nagy arányát (46%) és 54%-ban úgynevezett „skip metastasisok” jelenlétét írták le, ezért a módszer alkalmazása jelenleg csak klinikai tanulmányokban javasolt [46, 47].

Az utóbbi évtizedekben a minimálisan invazív technikák terjedése a gyomorrák kezelésében is teret követelt magának. Az első tanulmány (KLASS-01), amely igazolta a laparoszkópos technika alkalmazhatóságát korai stádiumú distalis gyomortumorok reszekciója során, kevesebb sebészi szövődményt (13,0% vs. 19,9%) és azonos betegségmentes túlélést talált [48]. Előrehaladott stádiumú tumoroknál az alkalmazhatóságát célzó prospektív vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak (CLASS-01, KLASS-02, JCSSG0901). A LOGICA 'trial' a keleti vizsgálatok eredményeinek extrapolálhatóságát igazolta. Kimetszhető tumorok (cT1-4aN0-3bM0) műtete során sem az onkológiai eredmények (R0 95%, nyirokcsomók száma 29), sem a morbiditási adatok tekintetében nem talált érdemi különbséget, ugyanakkor a műtét során mért vérvesztés szignifikánsan kevesebb, a műteti idő hosszabb volt a laparoszkópos csoportban [49]. A laparoszkópos műtétet robotasszisztált műtétekkel összehasonlító metaanalízis szerint azonos onkológiai hatékonyság mellett a robotasszisztenciával végzett műtét jobb rövid távú eredményekkel és az eltávolított nyirokcsomók nagyobb számával járt [50]. Jelenleg a minimálisan invazív technikák alkalmazása centrumokban elfogadható, de az előrehaladott daganatokkal kapcsolatos prospektív vizsgálatok eredményéig széles körben ez nem javasolt.

A távoli terjedést mutató gyomortumorok aktuálisan elfogadott kezelése a kemoterápia, azonban a szisztémás kezelés hatékonyságának növekedésével felcsillant a remény a sebészi indikációk kiterjesztésére. Az AIO-FLOT3 tanulmány limitált áttéttel (retroperitoneális nyirokcsomó ± 1 áttétes szerv) bíró betegekben hasonlított össze a kemoterápia és a perioperatív kemoterápia és sebészet eredményeit [51]. A sebészi csoportban nagyobb túlélést (31 vs. 16 hónap) mértek. Egyes vizsgálatok oligometastaticus gyomorrák esetén konverziós kezelést követően 25%-ot elérő komplett patológiai remisszióról számoltak be, mely mellett a műtét során R0-reszekció volt végezhető [52]. A CONVO-GC1 tanulmány során a multimodális kezelésben részesültek között a teljes populációt meghaladó túlélést regisztráltak (56,6 vs. 36,7 hónap) [53]. Lokalizált peritoneális terjedés mellett szelektált betegekben végzett citoreduktív műtét és citoreduktív műtét + magas hőmérsékletű intra-peritoneális kemoterápia összehasonlítása során az utóbbi módon kezelt betegekben jobb volt a túlélés, ugyanakkor a kezeléseket konvencionális kemoterápiával összevetve nem vizsgálták [54, 55]. Kellően alátámasztott adatok hiányában jelenleg mind a metastasectomia, mind a két módszer együttes alkalmazása csak klinikai vizsgálatok keretei közt javasolt.

Következtetés

Az elmúlt évtizedek fejlődése a felső gastrointestinalis traktus tumoros betegek hosszú távú túlélésének javulását eredményezte. Köszönhetően annak, hogy az onkológia a perioperatív időszakban megtalálta helyét, a kuratív reszekciók számának növekedése következett be. A minimálisan invazív technikák bevezetésével megfelelő onkológiai radikalitás mellett csökkenthető a műtéti megterhelés, ami a betegek szisztematikus előkészítésével együtt jelentősen javítja az életkilátásokat. A felső gastrointestinalis daganatok sebészi betegségből multidiszciplináris betegséggé „fejlődtek”.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői megosztás: V. T.: A cikk megírása, szerkesztése. B. K., B. S.: Irodalomkutatás. Sz. A., B. Á.: Szakmai véleményezés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209–249.
- [2] National Cancer Institute. Cancer stat facts: common cancer sites. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/common.html> [accessed: April 11, 2023].
- [3] International Agency for Research on Cancer. Cancer tomorrow. Available from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bubbles?sexes=0&mode=cancer&group_populations=1&multiple_cancers=1&cancers=7_6&populations=348 [accessed: April 11, 2023].
- [4] Hungarian Central Statistical Office. Distribution of the population according to nutrition by body mass index (BMI). [Központi Statisztikai Hivatal. A népesség megoszlása tápláltság szerint a testtömeg-index (BMI) alapján.] https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0039.html [accessed: April 15, 2023]. [Hungarian]
- [5] Hungarian Central Statistical Office. Distribution of the population by smoking habits. [Központi Statisztikai Hivatal. A népesség megoszlása dohányzási szokások szerint.] https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0040.html [accessed: April 13, 2023]. [Hungarian]
- [6] Brys Z, Tóth G, Urbán R, et al. The epidemiology of smoking and e-cigarette use in the Hungarian adult population in 2018. [A dohányzás és az e-cigaretta-használat epidemiológiája a felnőtt magyar népesség körében 2018-ban.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 31–38. [Hungarian]
- [7] Tinusz B, Szapáry LB, Paládi B, et al. The esophageal adenocarcinoma epidemic has reached Hungary: a multicenter, cross-sectional study. *Front Oncol.* 2020; 10: 541794.
- [8] Schmidt HM, Gisbertz SS, Moons J, et al. Defining benchmarks for transthoracic esophagectomy: a multicenter analysis of total minimally invasive esophagectomy in low risk patients. *Ann Surg.* 2017; 266: 814–821.

- [9] Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Cancer Control* 1999; 6: 64–72.
- [10] Van der Schaaf MK, Tilanus HW, Van Lanschot JJ, et al. The influence of preoperative weight loss on the postoperative course after esophageal cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147: 490–495.
- [11] Allen SK, Brown V, White D, et al. Multimodal prehabilitation during neoadjuvant therapy prior to esophagogastric cancer resection: effect on cardiopulmonary exercise test performance, muscle mass and quality of life. A pilot randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29: 1839–1850.
- [12] Le Roy B, Pereira B, Bouteloup C, et al. Effect of prehabilitation in gastro-oesophageal adenocarcinoma: study protocol of a multicentric, randomised, control trial-the PREHAB study. *BMJ Open* 2016; 6: e012876.
- [13] Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen BA, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline – update 2022. *Endoscopy* 2022; 54: 591–622.
- [14] Wei WQ, Chen ZF, He YT, et al. Long-term follow-up of a community assignment, one-time endoscopic screening study of esophageal cancer in China. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1951–1957.
- [15] Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al. Current status and limitations of the newly developed endocytoscope GIF-Y0002 with reference to its diagnostic performance for common esophageal lesions. *J Dig Dis.* 2012; 13: 393–400.
- [16] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 11–20.
- [17] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1715–1721.
- [18] Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 68–74.
- [19] Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2074–2084.
- [20] Takebayashi K, Tsubosa Y, Matsuda S, et al. Comparison of curative surgery and definitive chemoradiotherapy as initial treatment for patients with cervical esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1–5.
- [21] Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007; 246: 992–1000.
- [22] Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1887–1892.
- [23] Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 152–162.
- [24] Kalf J, Van Berge Henegouwen MI, Baas PC, et al. Trends in distal esophageal and gastroesophageal junction cancer care: the Dutch Nationwide Ivory Study. *Ann Surg.* 2023; 277: 619–628.
- [25] Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Malietzis G, et al. Long-term survival in esophageal cancer after minimally invasive compared to open esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 270: 1005–1017.
- [26] Yang Y, Li B, Yi J, et al. Robot-assisted versus conventional minimally invasive esophagectomy for resectable esophageal squamous cell carcinoma. Early results of a multicenter randomized controlled trial: the RAMIE trial. *Ann Surg.* 2022; 275: 646–653.
- [27] Davakis S, Charalabopoulos A, Kyros E, et al. Minimally invasive transcervical esophagectomy with mediastinal lymphadenectomy for cancer. A comparison with standardized techniques. *Anticancer Res.* 2022; 42: 675–680.
- [28] Takeuchi H, Fujii H, Ando N, et al. Validation study of radio-guided sentinel lymph node navigation in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2009; 249: 757–763.
- [29] Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al. Mapping of lymph node metastasis from esophagogastric junction tumors: a prospective nationwide multicenter study. *Ann Surg.* 2021; 274: 120–127.
- [30] Hagens ERC, Kunzli HT, van Rijswijk AS, et al. Distribution of lymph node metastases in esophageal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation therapy: a prospective study. *Surg Endosc.* 2020; 34: 4347–4357.
- [31] Hagens ERC, Van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Distribution of lymph node metastases in esophageal carcinoma patients undergoing upfront surgery: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1592.
- [32] Tsunoda S, Hoshino N, Yoshida S, et al. Prophylactic supraclavicular lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Today* 2022; 53: 647–654.
- [33] Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Mattsson F, et al. Extent of lymphadenectomy and long-term survival in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2023; 277: 429–436.
- [34] Hagens ERC, Van Berge Henegouwen MI, Van Sandick JW, et al. Distribution of lymph node metastases in esophageal carcinoma [TIGER study]: study protocol of a multinational observational study. *BMC Cancer* 2019; 19: 662.
- [35] Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40. A population-based modelling study. *EClinicalMedicine* 2022; 47: 101404.
- [36] Korivi BR, Faria S, Aly A, et al. Intestinal and diffuse gastric cancer: a retrospective study comparing primary sites. *Clin Imaging* 2019; 56: 33–40.
- [37] National Cancer Institute. Cancer stat facts: stomach cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html> [accessed: April 13, 2023].
- [38] Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89: 2237–2246.
- [39] Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: A phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 2903–2913.
- [40] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1–19.
- [41] Zhao L, Ling R, Chen J, et al. Clinical outcomes of proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg.* 2021; 38: 1–13.
- [42] Yura M, Yoshikawa T, Otsuki S, et al. Oncological safety of proximal gastrectomy for T2/T3 proximal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019; 22: 1029–1035.
- [43] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 439–449.
- [44] Enzinger PC, Benedetti JK, Meyerhardt JA, et al. Impact of hospital volume on recurrence and survival after surgery for gastric cancer. *Ann Surg.* 2007; 245: 426–434.
- [45] Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy – Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2767–2773.

- [46] Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3704–3710.
- [47] Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 2014; 17: 316–323.
- [48] Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg.* 2016; 263: 28–35.
- [49] van der Veen A, Brenkman HJ, Seesing MF, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer (LOGICA). A multicenter randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 978–989.
- [50] Guerrini GP, Esposito G, Magistri P, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: the largest meta-analysis. *Int J Surg.* 2020; 82: 210–228.
- [51] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. The AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1237–1244.
- [52] Horváth ÖP, Papp A, Cseke L, et al. Changes in surgical principles as a result of modern, effective, perioperative treatments. [A sebészeti elvek változása a modern, hatékony, perioperatív onkológiai kezelések következményeként.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 544–550. [Hungarian]
- [53] Yoshida K, Yasufuku I, Terashima M, et al. International retrospective cohort study of conversion therapy for stage IV gastric cancer 1 (CONVO-GC-1). *Ann Gastroenterol Surg.* 2022; 6: 227–240.
- [54] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 1575–1581.
- [55] Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 2028–2040.

(Vass Tamás dr.,
Budapest, Üllői út 78., 1082
e-mail: dr.vasst@gmail.com)

„Ense recidentum immedicabile vulnus!”
(Vágd ki, ha nem gyógyul, késsel a rút kelevényt!)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)