

Karcinom žaludku

David Hoskovec

I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Incidence karcinomu žaludku má v ČR klesající tendenci. Vzhledem k obvykle pozdní diagnostice jde o obtížně léčitelné onemocnění. Základem léčby je adekvátní chirurgický výkon doplněný onkologickou léčbou. V článku jsou rozebrány možnosti diagnostiky a terapie karcinomu žaludku

Klíčová slova: karcinom žaludku, resekce žaludku, gastrektomie, perioperační chemoterapie.

Gastric cancer

Incidence of the gastric cancer in the Czech Republic is decreasing but a prognosis is doubtful due to late diagnosis. Adequate surgical resection is the only chance to cure this disease. Oncological treatment supplements surgery. The article is focused on contemporary diagnosis and treatment of the gastric cancer

Key words: gastric cancer, subtotal gastrectomy, total gastrectomy, perioperative chemotherapy.

Onkologie 2015; 9(6): 272–276

Incidence karcinomu žaludku má v ČR klesající tendenci, ale celosvětově jde o čtvrtou nejčastější malignitu. Karcinom žaludku je druhou nejčastější příčinou smrti mezi maligními diagnózami. V Evropě je šestým nejčastějším nádorem a čtvrtou nejčastější příčinou smrti mezi onkologickými onemocněními. Výskyt karcinomu žaludku má významnou geografickou distribuci, nejvyšší incidenci má ve východní Asii (Japonsko, Korea, Čína atd.). V ČR bylo v roce 2012 diagnostikováno 1 538 nových onemocnění karcinomem žaludku a zemřelo 1 156 pacientů (1).

Mezi rizikové faktory vzniku karcinomu žaludku patří mužské pohlaví, kouření, infekce *Helicobacter pylori*, atrofická gastritida, stav po resekcí žaludku druhého typu dle Billrotha, Menetrierova nemoc a některé genetické syndromy. Za faktory snižující riziko vzniku karcinomu žaludku jsou považovány dietní faktory – především čerstvé ovoce a zelenina a dostatek vitamínu C.

Klasifikace

95 % nádorů žaludku představují adenokarcinomy. Z dalších malignit v oblasti žaludku nacházíme lymfomy, neuroendokrinní tumory (dříve karcinoidy), sarkomy a gastrointestinální stromální tumory.

Adenokarcinomy žaludku se dělí dle Laurena na dva typy – difúzní a intestinální karcinom (2). Intestinální karcinom má glandulární fenotyp, s diferencovatelnými žlázkami, často na některých místech dediferencovanými. Typicky se objevuje na pozadí intestinální metaplasie. Je více vázaný na vlivy prostředí. Především u tohoto typu žaludku dochází k poklesu incidence. Difúzní karcinom obvykle netvoří žlásky, je složen ze špatně kohezivních buněk infiltrujících stěnu žaludku. Buňky

často mají tvar pečetního prstenu. U tohoto typu není vyjádřena geografická distribuce a jeho incidence zůstává stabilní. Oba typy nádoru, které jsou ale kódovány společně pod diagnózou C16 dle WHO klasifikace nemocí, se liší etiologií i patogenezí, incidencí dle věku i pohlaví, prognózou ale i taktikou chirurgického výkonu.

Ke klasifikaci rozsahu postižení je používána TNM klasifikace (tabulky 1, 2), která byla v poslední 7. verzi u karcinomu žaludku přepracována. V nové verzi došlo k překlasifikování T, N (snížen počet pozitivních uzlin v jednotlivých skupinách) i M (zařazena pozitivní peritoneální cytologie jako stadium M1). Rovněž došlo ke změnám v zařazení do stadií. Poslední verze klasifikace TNM také zjednodušila rozlišení karcinomu distálního jícnu a proximálního žaludku. Tumory infiltrující kardií a zasahující do 5 cm distálně od kardií jsou nyní klasifikovány jako nádory jícnu. Ve východoasijských zemích je používána klasifikace Japanese Gastric Cancer Association, která je podrobnější (3). Nicméně obě klasifikace mají obdobnou prognostickou hodnotu.

Diagnostika

Klinické příznaky karcinomu žaludku jsou nespecifické a především pozdní. Obvykle jde o tzv. syndrom malých příznaků (nechutenství, odpor k masu, slabost, anemizace, ztráta hmotnosti). Fyzikální vyšetření může být negativní i u pokročilých stadií. Často mohou být první příznaky podmíněné vzdálenými metastázami – ikterus u jaterního postižení, ascites při peritoneální karcinóze, Krukenbergův tumor ovaria (metastáza karcinomu žaludku do vaječníku). Literárně popisovaná zvětšená uzlina nad levým klíčkem (Virchowova uzlina) se nachází spíše vzácně (4).

Základní diagnostickým vyšetřením je endoskopie horní části trávicí trubice s odběrem biopsií. Každá podezřelá léze v oblasti žaludku, případně vřed, musí být biotrována, při negativním nálezu i opakovaně. Pro odhalení časných změn může napomoci barvení sliznice v průběhu endoskopie.

V případě pozitivního nálezu je třeba určit staging onemocnění.

K určení T stadia může napomoci endosonografie, ale uplatní se spíše u časných nádorů a je vhodná k posouzení velikosti uzlin v okolí nádoru.

Vzhledem k omezené dostupnosti endosonografie v ČR lze za základní vyšetření považovat CT – zhodnotíme velikost tumoru, uzliny v okolí nádoru a především případné vzdálené metastázy – především v oblasti jater a plic. Obdobnou vypovídající hodnotu má NMR. PET CT může být až ve 20 % karcinomů žaludku falešně negativní.

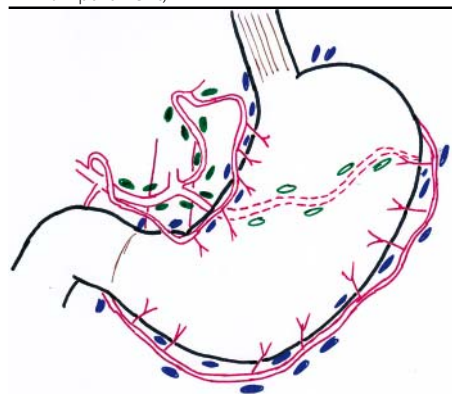
Problematickou může být diagnostika peritoneálního rozsevu, který nemusí být zjištěn neinvazivními vyšetřovacími metodami. K definitivnímu potvrzení nebo vyloučení tohoto typu generalizace je vhodná laparoskopie s lavážní dutiny břišní a odběrem cytologie (4, 5).

Laboratorní vyšetření mají omezenou hodnotu, nemáme specifický marker pro karcinom žaludku. Z onkomarkerů mohou být sledovány CEA, Ca 19–9, CA 15–3 a CA 72–4, uplatní se více v monitoraci léčebné odpovědi a dispenzární péči, než v diagnostice.

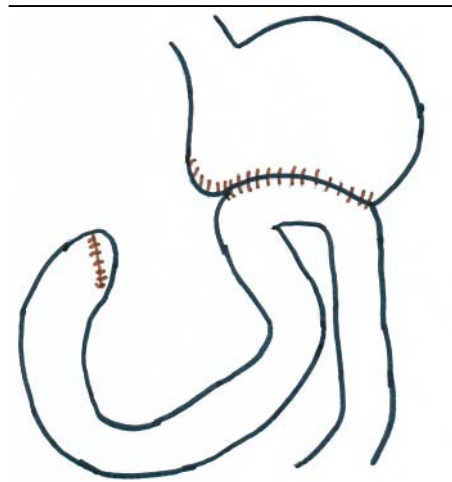
Z hlediska léčby dělíme karcinom žaludku na tři skupiny:

- Časný karcinom žaludku (Tis, T1a, N0, M0).
- Lokálně pokročilé onemocnění (Stadium Ib – III).
- Generalizované onemocnění (Stadium IV).

Obrázek 1. Uzliny odstraňované v průběhu D2 lymfadenektomie (modře N1 kompartment, zeleně N2 kompartment)



Obrázek 2. Resekce žaludku druhého typu dle Billrotha



Terapie

Jedinou potenciálně kurativní terapií karcinomu žaludku je chirurgický výkon. U zřídka diagnostikovaných časných karcinomů můžeme přistoupit k endoskopické léčbě. U pokročilých stadií je chirurgická resekce doplněna onkologickou terapií v různých režimech. U generalizovaného onemocnění t. č. nemáme k dispozici kauzální léčbu.

Endoskopická resekce časného karcinomu žaludku

Tento výkon je možné indikovat u karcinomů, které zasahují pouze do mukózy (Tis, T1a), histologicky jde o dobře diferencovaný karcinom, velikost léze je do 2 cm, není přítomna vaskulární invaze a makroskopicky nejde o ulceraci. V těchto případech je riziko metastáz v lymfatických uzlinách velmi nízké (cca 3%) a endoskopický výkon lze považovat za kurativní. Při dodržení všech kritérií je pětileté přežití takto ošetřených pacientů 99% (5). Nutno ale konstatovat, že pouze 172 nemocných bylo dle databáze Národního onkologického registru klasifikováno v ČR v roce 2012 jako T1 (a z nich pouze u části by se dalo uvažovat o endoskopickém řešení).

Operační léčba

Adekvátní chirurgický výkon je v současné době jedinou léčebnou modalitou, která dává naději na vyléčení.

Při plánování radikální operace je nutné rozhodnout o typu resekce, rozsahu lymfadenektomie a typu rekonstrukce trávicího traktu.

Rozsah resekce závisí na histologickém typu karcinomu (difúzní nebo intestinální) a jeho lokalizaci. U difúzního karcinomu žaludku, který je lokalizován v horní nebo střední třetině žaludku je indikováno úplné odstranění žaludku – gastrektomie. Je-li tento typ lokalizován v dolní 1/3 resp. v blízkosti pyloru, je možné zvážit resekční výkon – subtotální resekci. Je nutné zachovat bezpečnostní hranici alespoň 6–10 cm proximálně od tumoru a peroperačně vyšetřit resekční hranici, k vyloučení mikroskopické nádorové infiltrace. U intestinálního karcinomu v dolní třetině žaludku je dostatečným výkonem subtotální resekce, kterou lze použít i při lokalizaci ve střední 1/3, pokud je možné zachovat proximální bezpečnostní lem 5–8 cm. V případě výskytu tohoto typu nádoru v horní 1/3 žaludku je indikována gastrektomie. Důvodem pro tento rozdílný přístup je především schopnost difúzního nádoru se šířit ve stěně žaludku pod sliznicí daleko od makroskopické léze (6, 7).

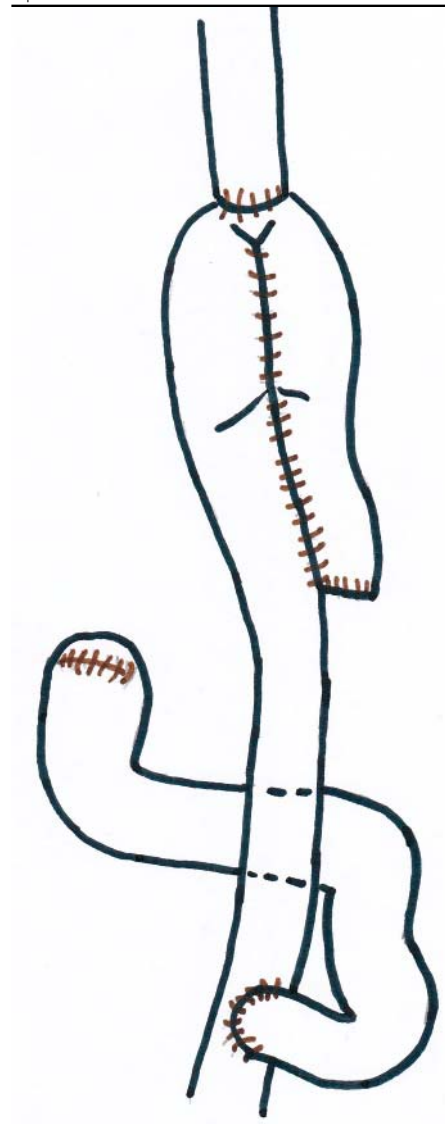
Rozsah lymfadenektomie se určuje podle odstraňovaných kompartmentů. Uzliny v okolí žaludku lze rozdělit do 4 oblastí označovaných N 1–4 (3, 5).

- N1 – uzliny podél obou zakřivení žaludku (povodí a gastrica sin, dx, a gastroepiploica sin, dx., okolo kardie a pyloru)
- N2 – uzliny okolo odstupů větví truncus coeliacus (a hepatica propria, a. lienalis, a. gastrica sin)
- N3 – uzliny v hepatoduodenálním liganentu, podél a. a v. mesenterica sup.
- N4 – uzliny podél, aorty a. a v. colica media

Dlouhodobě byla v Evropě tendence k provádění lymfadenektomií menšího rozsahu, naproti tomu na Dálném východě bylo množství odstraňovaných uzlin významně větší. Počátkem tohoto desetiletí došlo k sjednocení doporučených postupů a v současnosti je za standard považována D2 lymfadenektomie, tzn. odstranění uzlin kompartmentů N1 a N2 (2, 8, 9, 10).

Rekonstrukce trávicího traktu je možná řadou způsobů. V zásadě je lze rozdělit na rekonstrukce, které zachovávají průchod duodenem a rekonstrukce, kde je duodenum uzavřené. Dále na rekonstrukce s použitím rezervoáru (pouchu) a bez jeho použití. Podrobnější rozbor je mimo zaměření tohoto textu.

Obrázek 3. Stav po gastrektomii a rekonstrukci s pouchem



Nechirurgická (onkologická) léčba

V zásadě lze onkologickou léčbu rozdělit na neoadjuvantní (která je podávána u primárně neresekabilních, nebo hraničně resekabilních nádorů s cílem dosáhnout zmenšení nálezu a dosáhnout operability), adjuvantní (která je podávána po radikální operaci) a nově perioperační (kdy jsou podány 3 cykly chemoterapie před operací a 3 cykly chemoterapie po operaci). U nádorů generalizovaných podáváme paliativní terapii. Rozhodnutí o léčebném postupu je vždy v rukou zkušeného multidisciplinárního týmu.

Perioperační chemoterapie

V Evropě a USA je nyní ve standardech doporučeno použití perioperační chemoterapie, kdy jsou podány 3 cykly před operací a 3 cykly po operaci. Nejčastěji používaná cytostatika jsou epirubicin, cisplatina a 5-fluorouracil (ECF), epirubicin, cisplatina a capecitabin (ECX) případně

Tabulka 1. TNM klasifikace karcinomu žaludku (verze 7)

T	primární nádor
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního
Tis	karcinoma in situ (nepřesahuje lamina propria)
T1	tumor infiltruje lamina propria, lamina muscularis mucosae nebo submukózu
T1a	■ tumor infiltruje lamina propria nebo lamina muscularis mucosae
T1b	■ tumor infiltruje submukózu
T2	tumor infiltruje lamina muscularis propria
T3	tumor infiltruje subserózní vazivu
T4	tumor penetruje viscerální peritoneum nebo okolní struktury
T4a	■ tumor penetruje viscerální peritoneum
T4b	■ tumor infiltruje okolní struktury
N	regionální mízní uzliny
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastatické postižení 1-2 regionálních uzlin
N2	metastatické postižení 3-6 regionálních uzlin
N3	metastatické postižení více než 7 regionálních uzlin
N3a	■ metastatické postižení 7-15 regionálních uzlin
N3b	■ metastatické postižení více než 15 regionálních uzlin
M	vzdálené metastázy
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

Tabulka 2. Rozdělení karcinomu žaludku do stadií

stadium 0	Tis	N0	M0
stadium IA	T1	N0	M0
stadium IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
stadium IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
stadium IIB	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
stadium IIIA	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
stadium IIIB	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0-1	M0
stadium IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2-3	M0
stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

kombinace s oxaliplatinou místo cisplatiny. Tento přístup byl zaveden na základě výsledků několika studií (MAGIC, ACCORD ad.), které prokázaly zlepšené přežití ve větvi s perioperační chemoterapií (11, 12). Slabinou těchto studií je jejich design, kdy srovnávají samotný chirurgický výkon bez případné adjuvantní léčby proti skupině

s perioperační chemoterapií, a především nedostatečné dodržení standardů chirurgické léčby (13). Japonsko a ostatní státy tohoto regionu (i s poukázáním na výše uvedené nedostatky studií s perioperační chemoterapií) preferují primárně resekční výkon a následně adjuvantní chemoterapii.

Adjuvantní chemoterapie

Je indikována u pokročilých nádorů po chirurgické terapii. V léčebných režimech se uplatňuje leukovorin, 5-fluorouracin případně kapecitabin. V adjuvantním režimu lze využít i radioterapii.

Dispenzarizace

Dispenzární režimy po radikální léčbě karcinomu žaludku není standardizovaný. Podle „Modré knihy ČOS“ je v prvním až třetím roce po operaci doporučena kontrola 1x za 3–6 měsíců, která se skládá z klinického vyšetření, odběru onkomarkerů CEA, CA 19–9, CA 72–4. Gastroskopie a CT vyšetření by měly být opakovány každých 6 měsíců a rentgen srdce plic v intervalu 1 roku. Po třech letech se interval dispenzárních kontrol prodlužuje na 12 měsíců (11).

U pacientů po gastrektomii dochází k poruše vstřebávání vitamínu B₁₂. K této poruše dochází i po resekčních výkonech. Pokles hladiny vitamínu B₁₂ se projeví obvykle po 1–2 letech po operaci. Proto je doporučeno suplementovat vitamin B₁₂ aplikací 1000 µg jedenkrát za 3 měsíce (12).

Paliativní terapie

Asi 80 % pacientů s karcinomem žaludku je diagnostikováno ve stadiu, kdy radikální léčba není možná. Cílem paliativní terapie je odstranění projevů onemocnění, zlepšení kvality života a prodloužení přežití. Existuje celá řada studií zaměřená na paliativní léčbu, ale pouze velmi málo studií fáze 3. Za evidence based je považováno, že pacienti v dobrém klinickém stavu by měli dostat paliativní chemoterapii. Mezi základní cytostatika použitá v paliativní léčbě patří epirubicin, cisplatina, fluorouracil. U pacientů HER-2 pozitivních (asi 10 %) lze použít trastuzumab. Tito nemocní musí vykazovat overexpresi IHC3+ nebo IHC2+ potvrzenou pozitivním FISH testem (5, 11, 12).

Jako chemoterapii druhé linie lze použít režimy na bázi irinotekanu (při chemorezistenci nebo intoleranci platiny). Nově je v ČR k použití monoklonální protilátka proti VEGFR-2 (ramucirumab), která je indikována v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pokročilých karcinomů žaludku s progresí při léčbě platinou a fluoropyrimidinem.

Paliativní chirurgické výkony přichází v úvahu při předcházení a řešení komplikací spojených s nádorem. Především tedy obstrukcí, krvácením a vzácně i perforací. Metodou volby, kde je výkon technicky možný a pacient únosný, by měla být paliativní resekce, které dáváme

přednost před pouhou gastroenteroanastomózou. Pochopitelně při paliativním výkonu není třeba dodržet rozsah resekce ani lymfadenektomie jako při radikální operaci. Přežití po paliativní resekci je lepší, než po paliativní gastroenteroanastomóze (12 měsíců vs. 1 měsíc)

Experimentální terapie

Na celém světě jsou zkoušeny nové preparáty a postupy k zlepšení výsledků léčby karcinomu žaludku. V poslední době se objevily zprávy o zlepšeném přežívání po resekci jaterních metastáz u karcinomu žaludku. Dále jsou zkoušeny postupy k ovlivnění peritoneálního rozsevu – aplikace hypertermické intraoperační chemoterapie (HIPEC). Tato léčba je tč. dostupná na dvou pracovištích v ČR – Všeobecné fakultní nemocnici v Praze a Nemocnici na Bulovce v Praze.

Závěr

Léčebný postup u pacienta s karcinomem žaludku závisí na rozhodnutí multidisciplinárního

indikačního týmu. Základem radikální léčby je adekvátní chirurgický výkon, případně doplnění chemoterapií. Bohužel vzhledem k pozdní diagnostice onemocnění je prognóza nemocných nejistá a onemocnění je diagnostikováno v lokalizované formě pouze u 20 % pacientů

Literatura

1. www.svod.cz [cit. 2015–4–10].
2. Carl-McGrath S, Ebert M, Röcken Ch. Gastric adenocarcinoma: epidemiology, pathology and pathogenesis, Cancer Therapy 2007; 5: 877–894.
3. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition, Gastric Cancer 2011; 14: 101–112.
4. DGVS. Magenkarzinom „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>.
5. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L, a kol. Chirurgická onkologie, Grada 2014, ISBN: 978–80–247–4284–7.
6. Takahashi T, Saikawa Y, Kitagawa Y. Gastric Cancer: Current Status of Diagnosis and Treatment, Cancers 2013, 5, 48–63.
7. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, Ferrier K, Mughal M. The diagnosis and management of gastric cancer, BMJ 2013;347:f6367 doi: 10.1136/bmj.f6367.
8. NCCN Guidelines: Gastric Cancer, Version 3. 2015, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/gastric.pdf
9. Waddell T, Verheij M, Allum W, ad. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2013; 24(Supplement 6): vi57–vi63.
10. Orditura M, Galizia G, Sforza V, ad. Treatment of gastric cancer, World J Gastroenterol 2014 February 21; 20(7): 1635–1649.
11. Vyzula R, a kol. Modrá kniha České onkologické společnosti, Masarykův onkologický ústav, 2015, ISBN 978–80–86793–36–8, <http://www.links.cz/files/modra-kniha/13.pdf>
12. Novotný J, Vítek P, a kol. Onkologie v klinické praxi, Mladá Fronta 2012, ISBN: 978–80–204–2663–5.
13. Hoskovec D.: Perioperační chemoterapie u karcinomu žaludku – pohled chirurga, Čas. Lék. čes. 2014; 153: 227–230.

Článek doručen redakci: 14. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 25. 5. 2015

MUDr. David Hoskovec, Ph.D.

I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
david.hoskovec@vfn.cz
