

Karcinóm žalúdka s metastázami do pečene – aká terapia je adekvátne?

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Manažment pacientov s pečňovými metastázami ako jediným metastatickým miestom pri diagnostikovaní rakoviny žalúdka (synchronne nastavenie) alebo zisteným počas sledovania (metachronny) je kontroverzný. Prevládajúci postoj v týchto prípadoch je pasívny, čo vedie k chemoterapii a k chirurgickej paliácii. V adekvátne selektovanej podskupine pacientov môže chirurgia, najmä ak je integrovaná do multimodálnych terapeutických stratégií, dosiahnuť neočakávané päťročné prežitie v rozmedzí od 10 % do 40 %. Kritická revízia literatúry naznačuje, že existujú niektoré jednoduché klinické kritériá, ktoré sa môžu účinne používať pri výbere pacientov. Týkajú sa predovšetkým tumoru žalúdka (faktory T, N, G) a rozsahu postihnutia pečene (faktor H). Na základe týchto kritérií je možné adekvátne vybrať približne 50 % prípadov. Vo zvyšných 50 % prípadov sa odporúča kritická diskusia od prípadu k prípadu, berúc do úvahy, že medzi týmito pacientmi existujú niektorí potenciálne dlhodobo prežívajúci, a že prežitie je striktné ovplyvnené abláciou tumorovej hmoty a multimodálnou liečbou vrátane chemoterapie a že v špecializovaných inštitúciách sa tento typ chirurgie vykonáva s veľmi nízkou mierou úmrtnosti a chorobnosti.

Kľúčové slová: rakovina žalúdka, pečňové metastázy, hepatektómia, selekčné kritériá, gastrektómia, chemoterapia

Gastric cancer with hepatic metastases – what therapy is right?

Management of patients with hepatic metastases as the sole metastatic site at diagnosis of gastric cancer (synchronous setting) or detected during follow-up (metachronous) is controversial. The prevailing attitude in these cases is passive, leading to chemotherapy and to surgical palliation. In fact, in adequately selected subgroup of patients surgery, especially if integrated in multimodal therapeutic strategies, may achieve unexpected 5-year survival rates, ranging from 10% to 40%. The critical revision of the literature suggests that some simple clinical criteria exist that may be effectively employed in patients selection. These are mainly related to the gastric cancer (factors T, N, G) and to the extent of hepatic involvement (factor H). Upon these criteria it is possible to adequately select about 50% of cases. In the remaining 50% of cases a critical discussion on a case-by-case basis is recommended, considering that among these patients some potential long-survivors exist, that survival is strictly influenced by the ablation of the tumor bulk and by multimodality treatments including chemotherapy and that in expert institutions this kind of surgery is performed with very low mortality and morbidity rates.

Key words: gastric cancer, hepatic metastases, hepatectomy, selection criteria, gastrectomy, chemotherapy

Slov. chir., 2018;15(3-4):86-87

Rakovina žalúdka je druhou najčastejšou príčinou úmrtia na malignitu na svete. Kľúčovou liečebnou modalitou tohto ochorenia zostáva chirurgický zárok, ktorý ako jediný má kuratívny potenciál. Rádioterapia a chemoterapia sa používajú buď spolu v kombinácii s chirurgickým zákrokom alebo samostatne u pacienta s nerezekabilným ochorením. Prognóza pacientov s karcinómom žalúdka závisí od štádia ochorenia, údaje rokov 1989 – 1995 z USA hovoria len o cca 20 % pacientov s lokalizovaným ochorením v čase stanovenia diagnózy a celkovom relatívnom 5-ročnom prežívaní pacientov 24 %. Chirurgická liečba hepatálnych metastáz karcinómu žalúdka sa stáva jednou z diskutovaných tém manažmentu karcinómu žalúdka. V roku 2010 Kerkar a kolegovia (1) zhodnotili 436 pacientov zozbieraných z 19 chirurgických súborov publikovaných počas 20-ročného obdo-

bia, v roku 2014 Fitzgerald a kolegovia (2) zhromaždili 481 prípadov z obdobia 1990 až 2013 a Markarova metaanalýza publikovaná na jar roku 2016 (3) hodnotila 991 pacientov, ktorí podstúpili v rokoch 1990 až 2015 resekciu pečene kvôli hepatálnym metastázam rakoviny žalúdka. Zdá sa, že operácia, prinajmenšom v referenčných centrách, sa začne postupne považovať za jednu z možných terapeutických alternatív pre určitú časť týchto pacientov. Práca Markara a kolegov ukazuje niektoré body jednoznačnej zhody medzi rôznymi autorami publikujúcimi v tejto oblasti. Indikáciami chirurgickej liečby sú: metastatické ochorenie pečene s možnosťou zachovania plnej pooperačnej funkcie pečene a chirurgická resekcia zameraná na úplnú kontrolu ochorenia pečene a žalúdka (R0). V týchto podmienkach je chirurgická terapia zaťažená veľmi nízkou mortalitou (medián 0 %, rozsah, 0 – 30 %) a mierou morbidit

typickou pre všetky väčšie chirurgické výkony (medián 24 %, rozsah, 0 – 48 %). Súhrnné prežívanie 1, 3 a 5 rokov bolo 68 %, 31 % a 27 % s mediánom prežitia 21 mesiacov (rozsah 9 – 52 mesiacov). Pacienti z východných krajín vykazujú lepšie prežívanie ako západní pacienti: v sledovaných časových intervaloch bolo prežitie 79 % oproti 59 %, 34 % oproti 24,5 % a 27,3 % oproti 16,5 %. Okrem toho metaanalýza vykonaná na komparatívnych štúdiách ukázala, že chirurgická resekcia pečňových metastáz je spojená so zlepšeným prežitím v porovnaní s terapiou bez chirurgickej resekcie (HR = 0,50, 95 % CI: 0,41–0,61, P < 0,001). Pacienti so solitárnou metastázou pečene majú lepšie 5-ročné prežitie ako operovaní pacienti postihnutí mnohopočetnými metastázami (OR = 0,31; 95% CI: 0,13–0,76; P = 0,011). Podľa uvedených údajov neexistuje žiaden rozdiel v 5-ročnom prežívaní po resekcii synchronných alebo

metachrónných metastáz (OR = 1,28; 95% CI: 0,46–3,57, P = 0,631). Multidisciplinárny prístup vedie k najlepším výsledkom a adjuvantná chemoterapia je dôležitým prognostickým faktorom v tejto podskupine pacientov (4). Najdôležitejším momentom v každodennej klinickej praxi je výber kandidátov na chirurgiu. V súčasnosti krivka, ktorá opisuje prežitie po chirurgickom zákroku, v prvom roku stupňovite klesá, po 6 mesiacoch je mortalita približne 40 % a dosahuje 70 – 80 % 1 rok po operácii.

Niektoré indikácie operačného zákroku vyplývajú zo šiestich prác, ktoré (5, 6, 7, 8, 9, 10) sa zaoberali kohortami pacientov v každodennej klinickej praxi, a nie zo superselektovaných populácií podrobených chirurgickému zákroku. V rôznych štádiách ochorenia synchronnej aj metachrónej choroby sa môžu použiť jednoduché klinické premenné na výber optimálnych kandidátov na kuratívnu chirurgiu (6, 7, 10) a tých, ktorí majú byť vylúčení z chirurgickej terapie hepatálnych metastáz. V synchronnom nastavení (6) sú to karcinómy žalúdka T>2 a rozptýlené bilobárne metastázy (H3) hodnotené ako negatívne prognostické faktory 10 % prípadov): stredné a 5-ročné prežitie je tu 23 mesiacov a 27 % v prípade, ak nemali oba negatívne prognostické faktory, zatiaľ čo pacienti postihnutí T3 nádorom žalúdka a H3 metastázami (30 % prípadov) vykazovali medián prežitia 6 mesiacov a neprežili viac ako 16 mesiacov. V metachrónnom súbore (10) premenné T4, N+ a G3 vykazovali negatívnu prognózu. Pacienti, ktorí nemali tieto premenné (7 %) mali 5-ročnú mieru prežitia 40 %, pacienti postihnutí dvomi alebo tromi negatívnymi prognostickými faktormi (48 %) mali stredné prežitie 4 ± 3 mesiace. Na základe týchto poznatkov je potrebné vybrať najlepších kandidátov, pre ktorých by mala byť indikovaná agresívna liečba a tých, ktorí s najväčšou pravdepodobnosťou nebudú mať prospech z hepatektómie. Všetci spolu predstavujú 40 až 55 % prípadov. V strednej časti sa nachádza veľká skupina pacientov, ktorí majú len jeden rizikový faktor. Ich medián prežitia je okolo 8 – 9 mesiacov. Napriek tomu je možné nájsť aj v tejto skupine segment dlhodobu prežívajúcich. Ukazuje sa, že v tejto skupine pacientov by malo byť optimálne terapeutické rozhodnutie realizované od prípadu k prípadu rešpektujúc fakt, že hlavným prognostickým

faktorom je možnosť dosiahnuť kuratívnu (R0) resekciu.

Existujú rôzne prognostické faktory v podskupine pacientov po hepatektómii. Dva z nich majú osobitný význam. Progresia rakoviny žalúdka cez serózu (T4) je negatívny prognostický determinant, pretože vytvára komunikáciu s peritoneálnou dutinou (4, 11, 12, 13). Úplnosť odstránenia nádorových buniek je kľúčovým cieľom terapeutической stratégie. Najnovšie skúsenosti a série zamerané na jednotlivé chirurgické podskupiny presne akcentujú tento bod. V synchronnom režime musí byť resekcia R0 dosiahnutá tak na pečenných metastázach, ako aj na primárnom žalúdočnom tumore, takže gastrektómia musí byť rutinne spojená s D>2 lymfadenektómiou. Podľa niektorých literárnych dát, hneď ako sa dá dosiahnuť resekcia R0, rozsah hepatálneho postihnutia už nemá vplyv na prognózu. Toto zistenie je však v rozpore s údajmi z iných početnejších publikovaných kohort (5, 7, 9, 14, 15), ale zasluhuje si plnú pozornosť. Zo špekulatívneho hľadiska to môže znamenať, že hepatické metastázy môžu byť stále zahrnuté do koncepcie regionálnej choroby, ktorá môže mať prospech z regionálnej chirurgie. Tento koncept je dobre validovaný pre metastázy z kolorektálneho karcinómu, ale je absolútne nový pre metastázy z rakoviny žalúdka. Ďalší bod sa týka prognostickej úlohy, ktorá sa prejavuje načasovaním metastatického ochorenia. Viacerí klinici považujú metachrónnu prezentáciu za priaznivejšiu. Pacienti podstupujúci hepatektómiu metachrónných metastáz majú však aj výhodu lepšieho výberu a vykazujú lepšie prežívanie v krátkodobom a strednodobom výhľade, ale v priebehu 5 rokov sa krivky prežívania majú tendenciu približovať (4). Biologický dosah tohto typu chirurgickej terapie zatiaľ nie je úplne známy, ale prax potvrdila, že pooperačné obdobie je bez väčších problémov, že pacienti operáciu tolerujú relatívne dobre. To všetky sú dôvody, ktoré podporujú chirurgickú intervenciu u selektívnej skupiny pacientov s karcinómom žalúdka s metastatickým postihnutím pečene (16).

Podľa ESMO odporúčaní z roku 2016 sa však vo všeobecnosti neodporúča resekcia primárneho nádoru v paliatívnom nastavení; malý počet pacientov s pôvodne neresekovateľným lokálne

pokročilým ochorením možno považovať za operabilný po dobrej reakcii na systémovú terapiu (17).

Literatúra

1. Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. HPB (Oxford). 2010;12:589-96.
2. Fitzgerald TL, Brinkley J, Banks S, et al. The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review. Langenbecks Arch Surg. 2014;399:989-1000.
3. Markar SR, Mikhail S, Malietzis G, et al. Influence of Surgical Resection of Hepatic Metastases From Gastric Adenocarcinoma on Long-term Survival: Systematic Review and Pooled Analysis. Ann Surg. 2016;263:1092-101.
4. Tiberio GA, Ministrini S, Gardini A, et al. Factors influencing survival after hepatectomy for metastases from gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2016;42:1229-35.
5. Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. Ann Oncol. 2008;19:1146-53.
6. Tiberio GA, Coniglio A, Marchet A, et al. Metachronous hepatic metastases from gastric carcinoma: a multicentric survey. Eur J Surg Oncol. 2009;35:486-91.
7. Ueda K, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases from gastric cancer. Langenbecks Arch Surg. 2009;394:647-53.
8. Hwang SE, Yang DH, Kim CY. Prognostic factors for survival in patients with hepatic recurrence after curative resection of gastric cancer. World J Surg. 2009;33:1468-72.
9. Makino H, Kunisaki C, Izumisawa Y, et al. Indication for hepatic resection in the treatment of liver metastasis from gastric cancer. Anticancer Res. 2010;30:2367-76.
10. Tiberio GA, Baiocchi GL, Morgagni P, et al. Gastric cancer and synchronous hepatic metastases: is it possible to recognize candidates to R0 resection? Ann Surg Oncol. 2015;22:589-96.
11. Takemura N, Saiura A, Koga R, et al. Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections. Langenbecks Arch Surg. 2012;397:951-7.
12. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. Am J Surg. 2001;181:279-83.
13. Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, et al. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. J Surg Oncol. 2007;95:534-9.
14. Schildberg CW, Croner R, Merkel S, et al. Outcome of operative therapy of hepatic metastatic stomach carcinoma: a retrospective analysis. World J Surg. 2012;36:872-8.
15. Kinoshita T, Kinoshita T, Saiura A, et al. Multicenter analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. Br J Surg. 2015;102:102-7.
16. Tiberio GA, Roviello F, Donini A, de Manzoni G, on behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer. Surgery for liver metastasis from gastric cancer. Transl Gastroenterol Hepatol. 2016;1:68.
17. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology. 2016;27(suppl 5):38-49.

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

