

# KONTROVERZE V LÉČBĚ KARCINOMU ŽALUDKU

Konečná Ellen

Hoskovec David

1. chirurgická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

# KARCINOM ŽALUDKU

- Incidence výrazně odlišná dle geografické lokalizace
- 5. nejčastěji dg karcinom na světě
- 3. nejčastější příčinou smrti onkologicky nemocných
  
- 95% adenokarcinom- dle lokalizace proximální x distální
  - dle histol. typu difuzní x intestinální
- V Evropě a USA posun k difuznímu typu proximální části žaludku
  
- V západních zemích často dg v pokročilém st. x Japonsko (screening)
- V ČR je ve stadiu I-II zachyceno max. 30% pac.

# STAGING- TNM

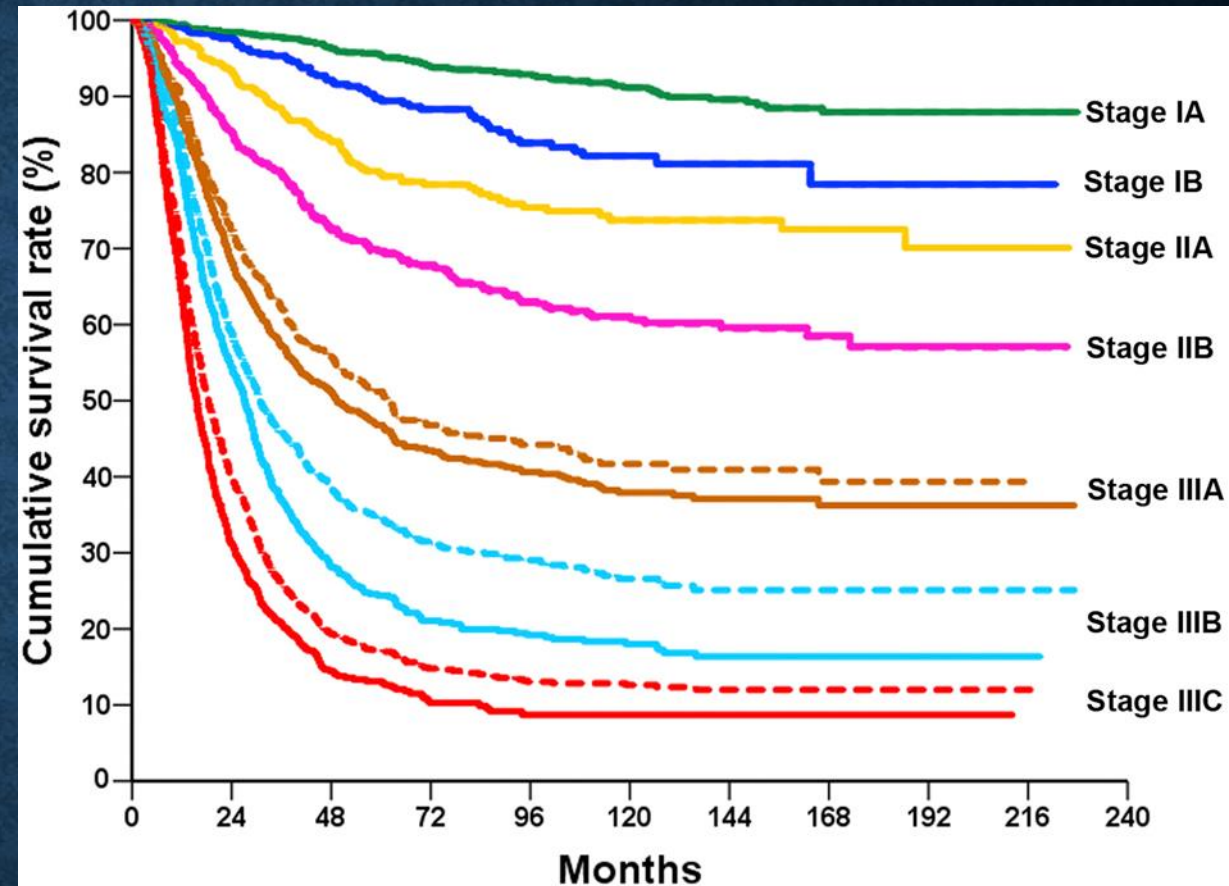
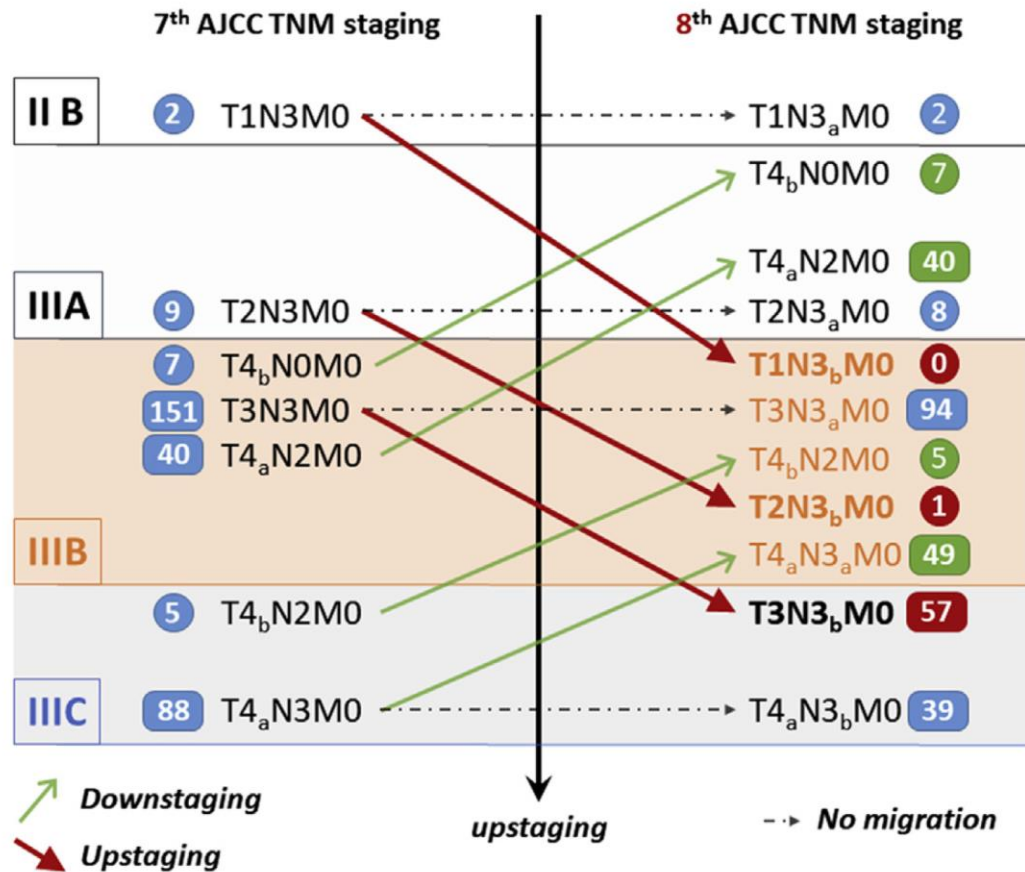
- 8. edice AJCC ( American Joint Committee on Cancer)
  - klinický staging cTNM ( nově dg pac.)
  - patologický staging p TNM ( operování bez předchozí terapie)
  - postneoadjuvantní staging ypTNM

## Modifikace terminologie tu GEJ-

- tu zaujímající GEJ s centrem tu dále než 2 cm v obl. prox. žaludku =  
gastrický karcinom
- x méně než. 2 cm = esofageální karcinom

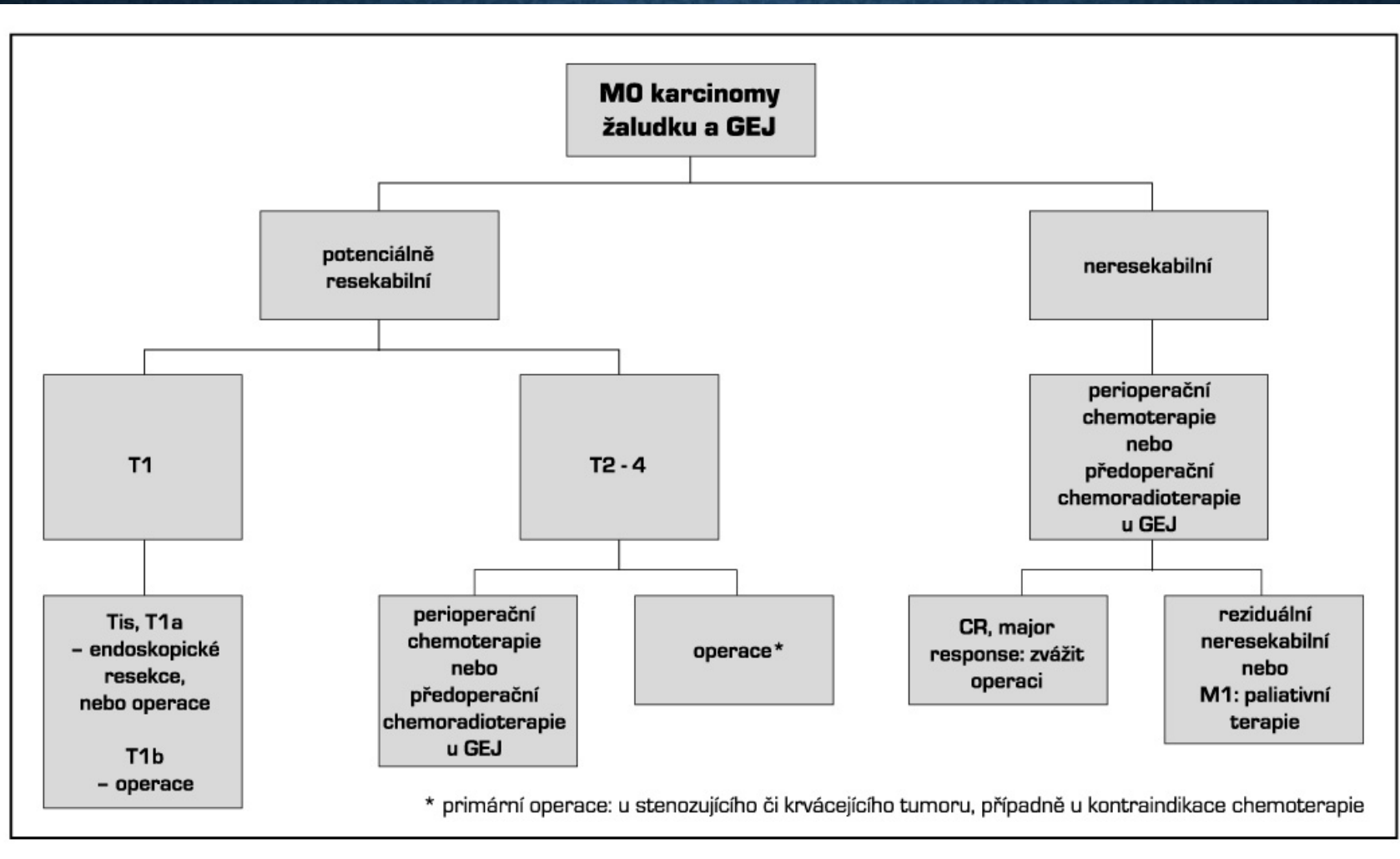
# 7 VS 8 VERZE TNM

## Gastric Cancer Stage Migration



AJCC8	Total N	Overall survival (%)			Median	95% CI
		1-year	3-year	5-year		
IA	1240	99.4	97.7	95.4	Not reached	
IB	487	99.2	95.3	89.4	Not reached	
IIA	449	97.3	88.5	79.8	Not reached	
IIB	626	93.6	80.1	69.7	Not reached	
IIIA	957	87.0	57.2	46.8	49.48	41.44-57.52
IIIB	791	80.5	36.9	24.4	27.19	24.99-29.39
IIIC	690	64.0	20.7	13.1	15.62	14.30-16.93

# MODRÁ KNIHA ČOS

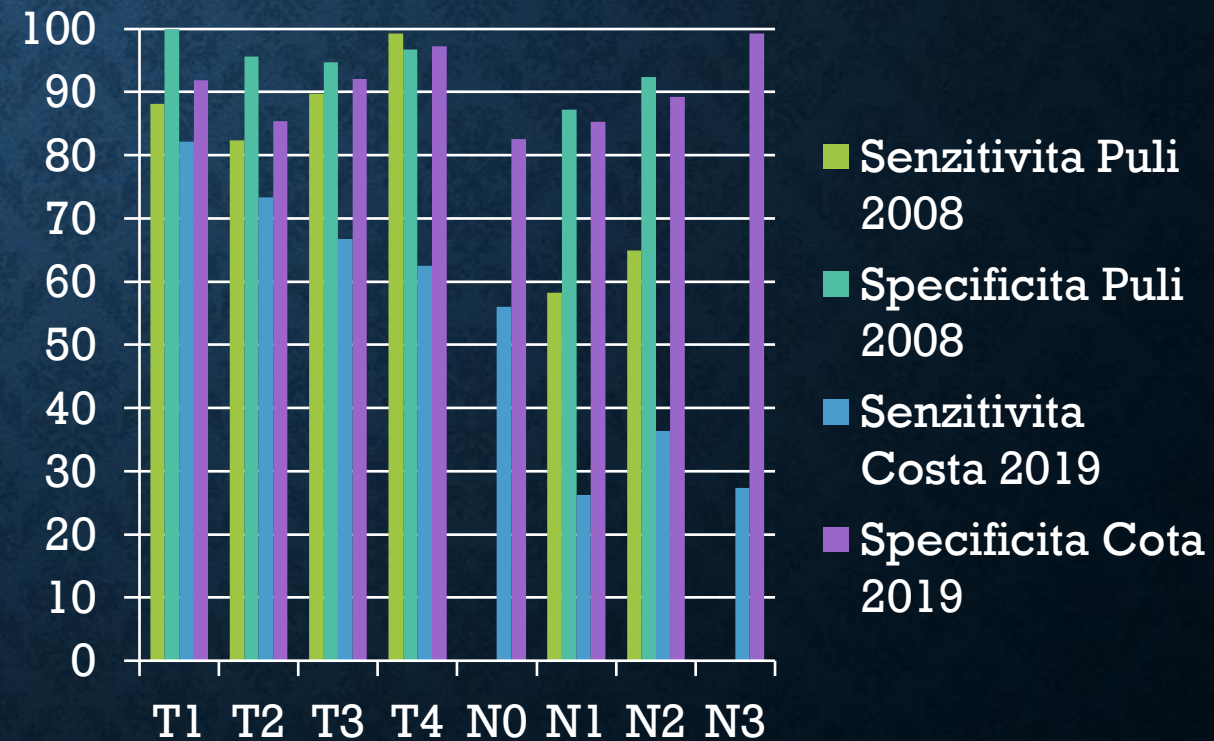


# DIAGNOSTIKA

**T stadium- není dobře senzitivní**  
**dg metoda pro odlišení časného ca**

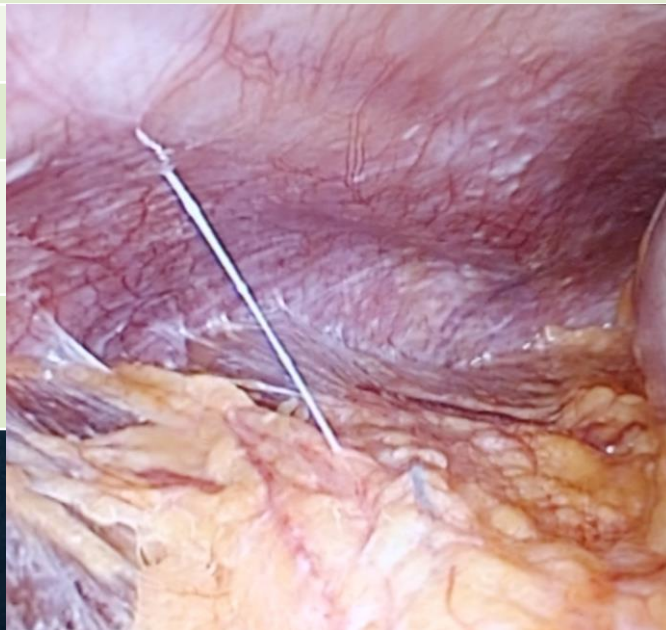
Senzitivita	T stadium	Časný ca
EUS	65 – 92 %	50 – 90 %
CT	68 – 89 %	71 – 82 %
MR	Velmi nízké	
PET CT (20 % nádorů negativních)	93 – 98 %	26 – 63 %

## EUS T a N stadium



# STANOVENÍ M STADIA

	M stadium	Peritoneální rozsev
EUS		?
CT	91 – 100 %	Velmi nízké
MRI	Df dg jaterních lézí	
PET CT (20 % není zachyceno)	?	5 – 50 %
Laparoskopie		Okulní metastázy
Cytologie		12,3 – 67 % (specificita 94 – 100 %)
RT PCR mRNA		38 – 100 % (specificita 7,3 – 100 %)



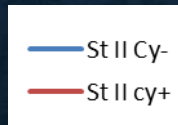
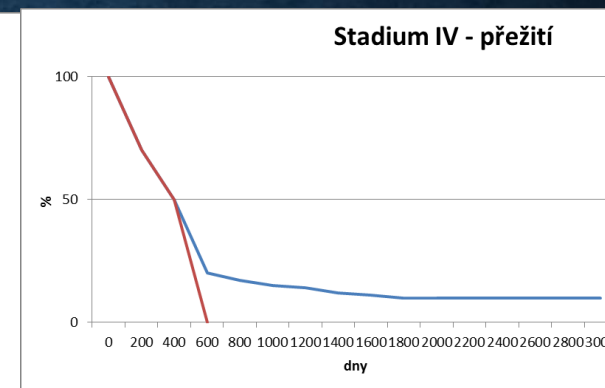
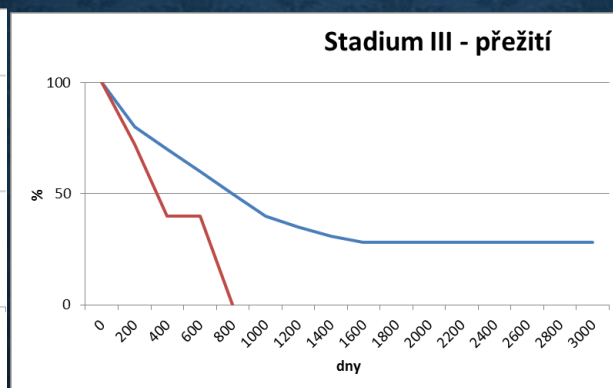
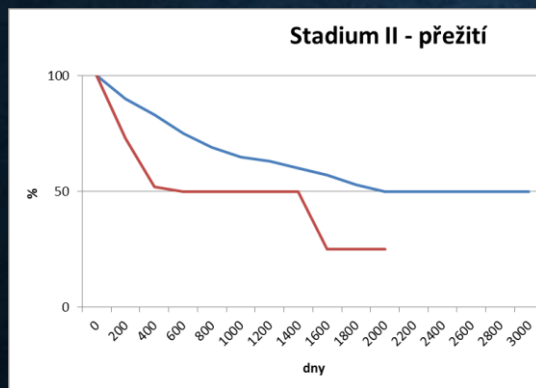
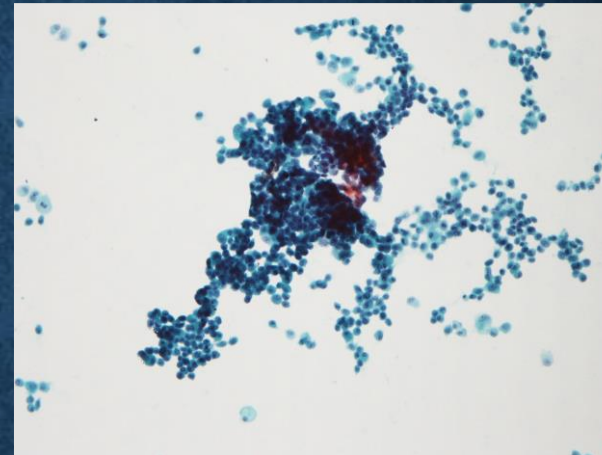
# PERITONEÁLNÍ CYTOLOGIE

- AJCC staging klasifikuje pozitivní cytologii jako M1 onemocnění
- Pozitivní cytologie v peritoneální laváži je neg. prediktivním faktorem, 5-leté přežití těchto pac. odpovídá pac. s nálezem PC
- Primární chirurgická léčba není indikována  
(De Andrade JP, Mezhir JJ, The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review, J Surg Oncol 2014)
- LPSK s peritoneální cytologií ind. u pac. s T více než T1b a/nebo N+
- Doporučení- LPSK k vyhodnocení peritoneálního rozsevu a rozhodnutí o primární reseki či CHRT

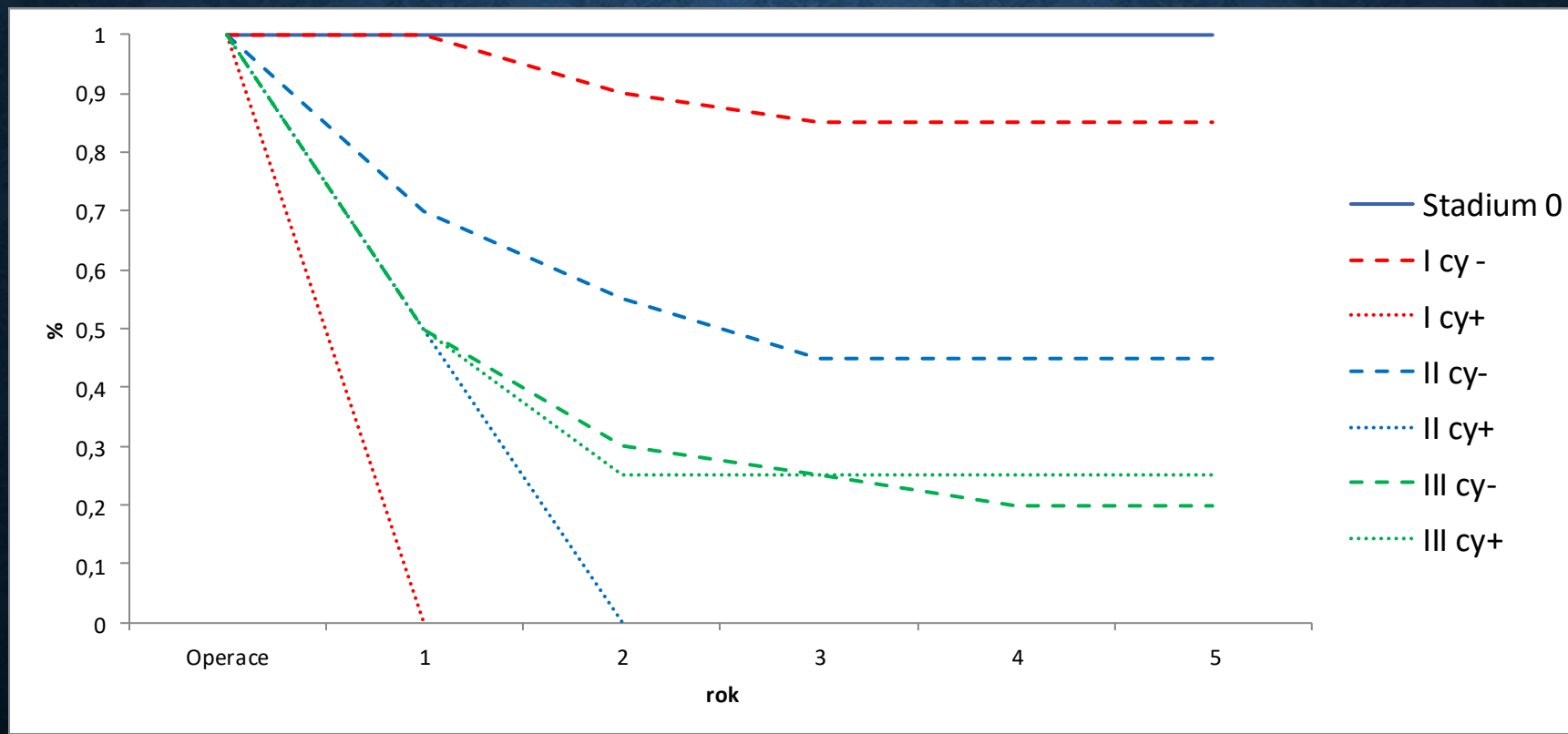


# POZITIVNÍ PERITONEÁLNÍ CYTOLOGIE

Stadium	Cy+
I	0 – 12 %
II	0 – 22 %
III	11 – 60 %
IV	32 – 60 %



# POZITIVNÍ PERITONEÁLNÍ CYTOLOGIE



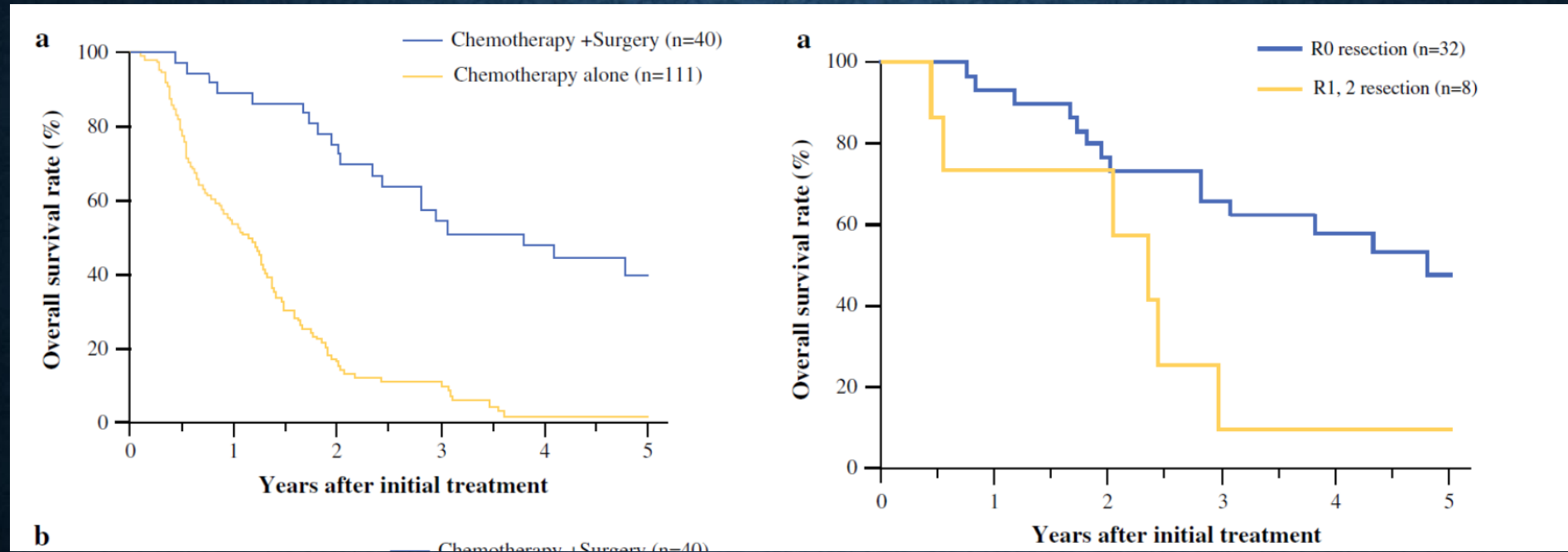
**Cy - vs IV  $p = 0,001$**

**Cy + vs IV  $p = 0,1047$**

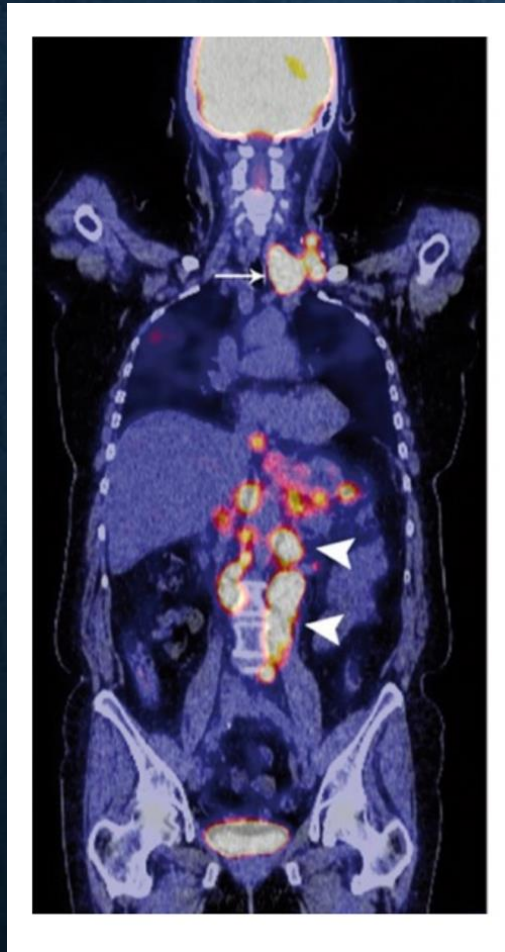
# PERIOPERAČNÍ CHEMOTERAPIE

- T1, N0, M0- primární léčba je chirurgická
- T2-4 nebo N+, M0- standardem je apl. perioperační CHT, cílem R0 resekce  
*(neoadj. CHT zvyšuje počet radikálních operací, studie MAGIC, EORTC 40954, **FLOT4**-  
4 předoperační a 4 pooperační 2 týdenní cykly CHT, zlepšily přežívání ve srovnání s  
režimem ECF- 50 x 35 měsíců, 5-leté OS 45x36 %- na podkladě této studie je tento režim  
novým standardem )*
- Stadium IV (T1-4, N0-3, M1)- paliativní CHT zlepšuje QoL a OS

# KONVERZNÍ TERAPIE



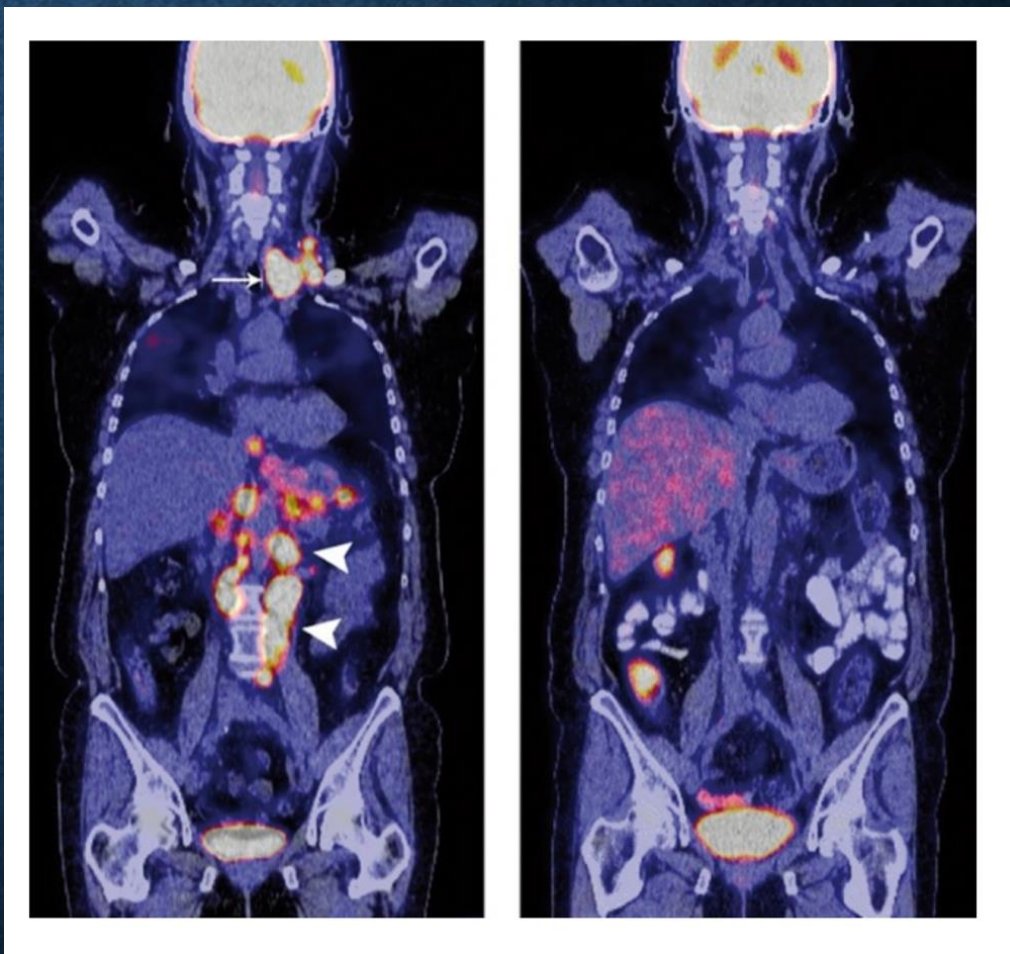
# PRIMÁRNĚ INOPERABILNÍ NÁDOR



Multi-layer PET-CT scan with intravenous application of <sup>18</sup>fluor-desoxyglucosis (FDG), coronary layers: 67-year-old female patient with multiple intra-thoracic and intra-abdominal lymph node metastases and histologically proven gastric adenocarcinoma. (A) Cervical (white arrow) and paraaortal (white arrowheads) lymph node metastases (M1 LYM) in a representative PET-CT scan prior to initiating chemotherapy treatment;

# PRIMÁRNĚ INOPERABILNÍ NÁDOR

**(B)** After 3 cycles (6 months) of high-dose 5-FU/FA as 24h-infusion (AIO regimen) plus irinotecan, the PET-CT scan reveals a complete remission (CR) of the cervical and paraaortal lymph node metastases without evidence of vital tumor tissue. Subsequently, an extended gastrectomy including a dissection of the cervical and paraaortal lymph nodes (D3) was performed after tumor downsizing (PR). The histopathological examination of the resected tumor sample revealed both an R0 situation (ypT3, ypN3 (18/38), L1, V0, M0, G3) and a tumor regression of 40%.



# ENDOSKOPICKÁ LÉČBA

- Alternativa chirurgické léčby časných stádií- Tis, T1a
- EMR (endoscopic mucosal resection)
- ESD (endoscopic submucosal dissection)- lepší výsledky
- Indikace k ER: časný st. karcinomu, menší než 2 cm, s jasnými okraji, dobře nebo středně diferencovaný, bez invaze do submukózy, bez meta do LU nebo lymf. cév

# CHIRURGICKÁ LÉČBA

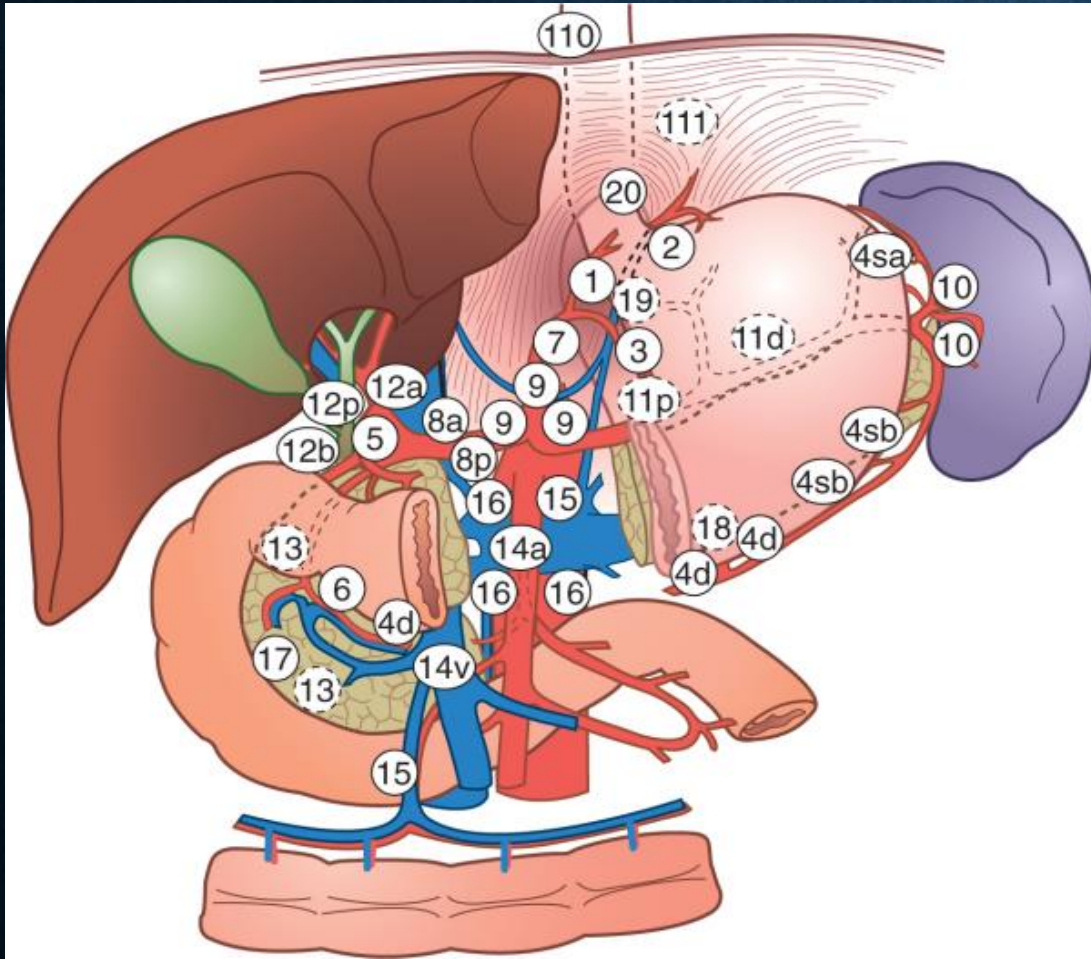
- Cílem R0 resekce (x 50% pac. R0 resekce)
- Adekvátní resekce min. 4 cm od tu pro T1b-T3 tu, T4 tu en block  
resekce
- Subtotální gastrektomie pro distální tu- stejné výsledky jako TGE, méně komplikací (Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G et al., Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg 1999)
- Proximální gastrektomie nebo TGE pro prox. tu
- Splenektomie není doporučována (Marano L, Rondelli F, Bartoli A et al. Oncologic effectiveness and safety of splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: meta- analysis od randomized controlled trials. Anticancer Res 2018)



# PALIATIVNÍ CHIRURGICKÁ LÉČBA

- Pouze u symptom. pacientů- obstrukce, krvácení
- Paliativní chirurgická léčba- resekce bez lymfadenektomie
  - gastrojejunoanastomóza
  - gastrostomie a nutritivní jejunostomie

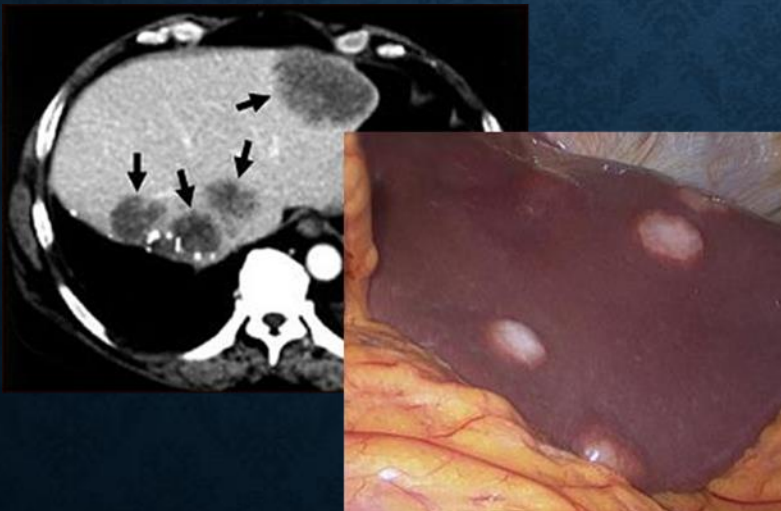
# LYMFADENEKTOMIE

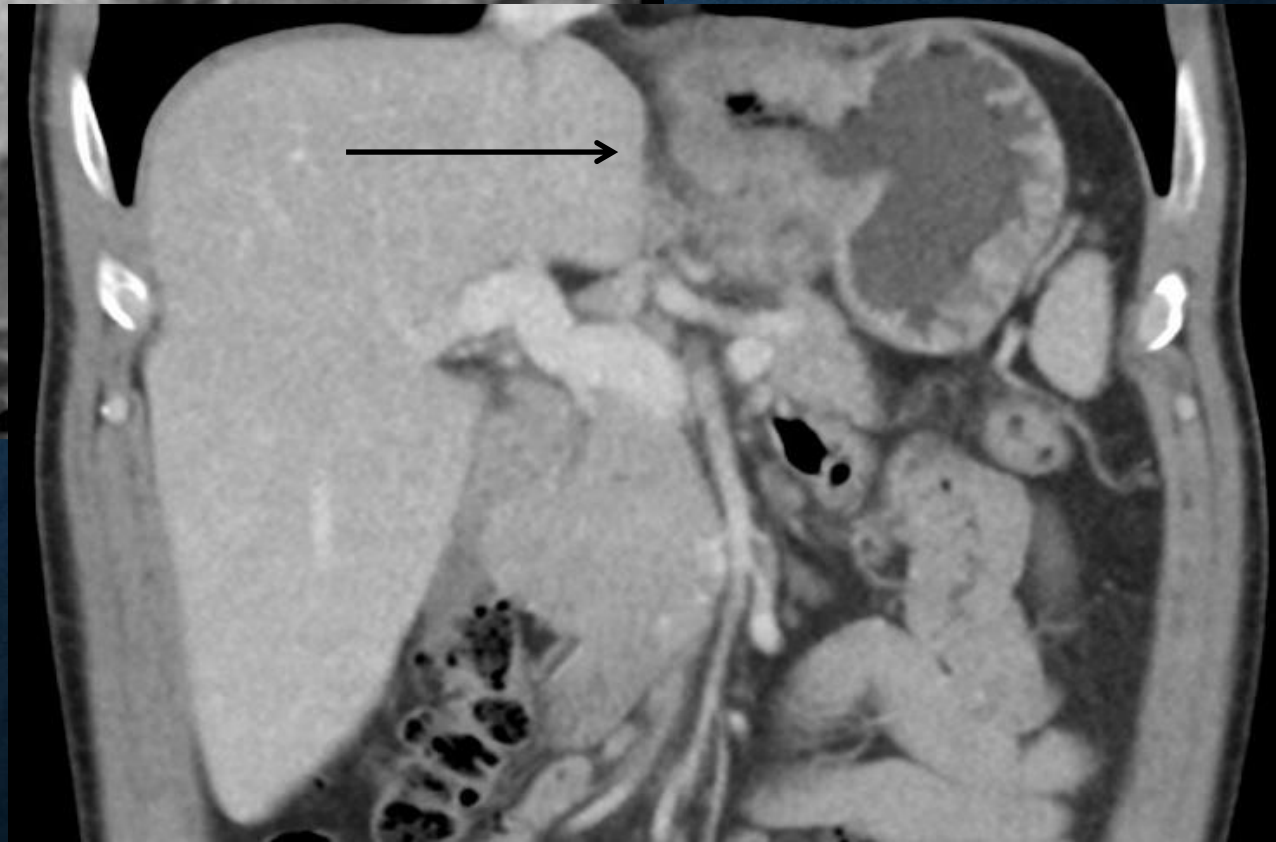
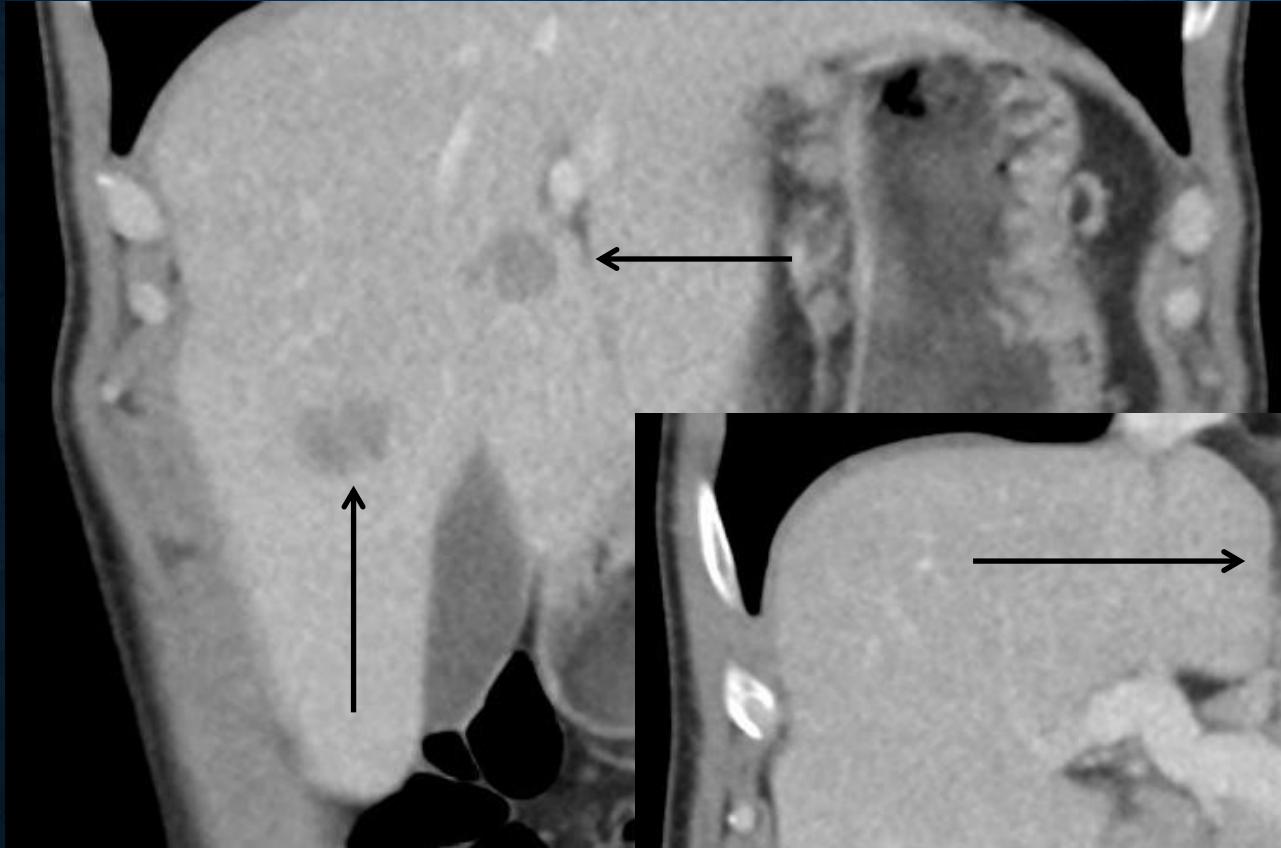


- Dopor. min. 16 LU ( nicméně význam rozsahu lymfadenektomie kontroverzní)
- D0- nekompletní odstranění LU podél velké a malé kurvatury
- D1- odstranění velkého a malého omenta
- D2- D1+ odstranění LU podél a. gastrica l. sin., a. hepatica comm., truncus coeliacus, a. lienalis, z hilu sleziny
- Gastrektomie + D2 lymfadenektomie standardem ve V Asii, Evropa a USA doporučena

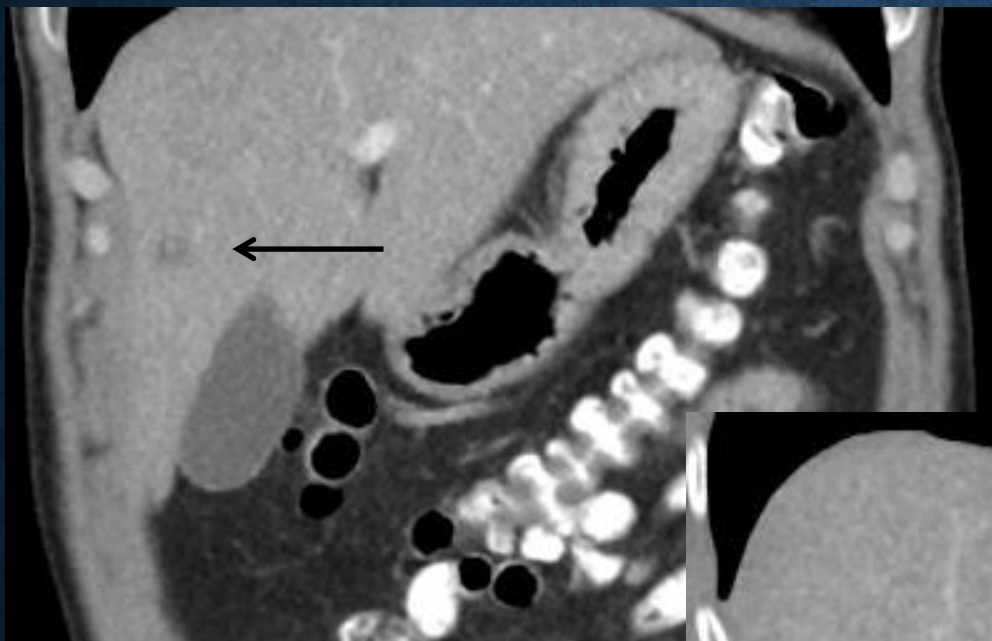
# JATERNÍ METASTÁZY

- Synchronní 5 – 20%
- Metachronní 25 – 30%
- Paliativní CH(R)T
- Best supportive care
- Klinické studie
- Navržená klasifikace (JGCA)
- H1 metastázy lokalizované do jednoho laloku
- H2 izolované metastázy v obou lalocích
- H3 mnohočetné metastázy v obou lalocích

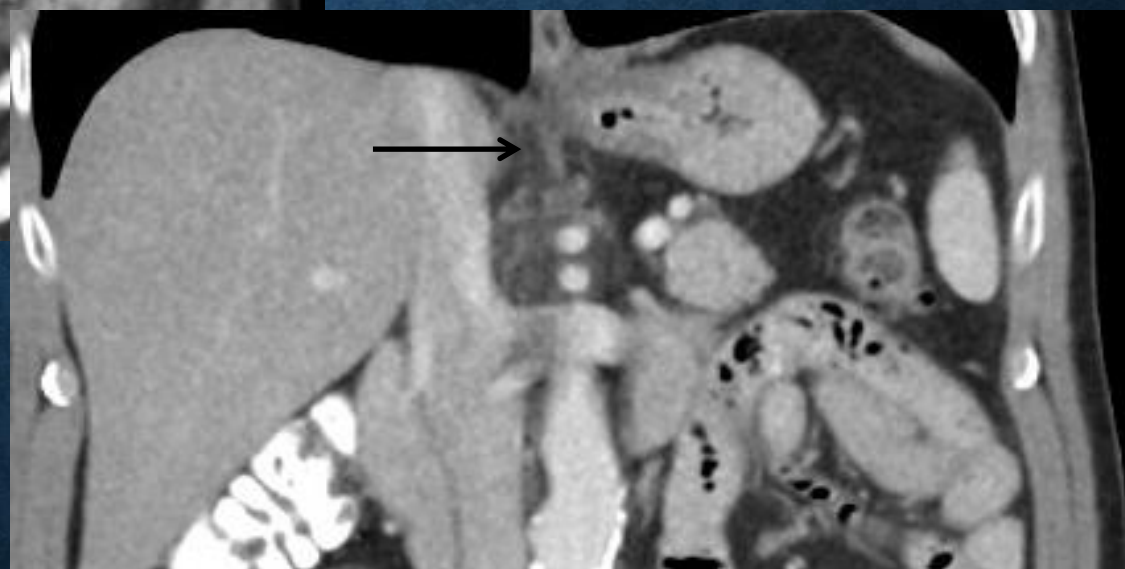




Leden 2018

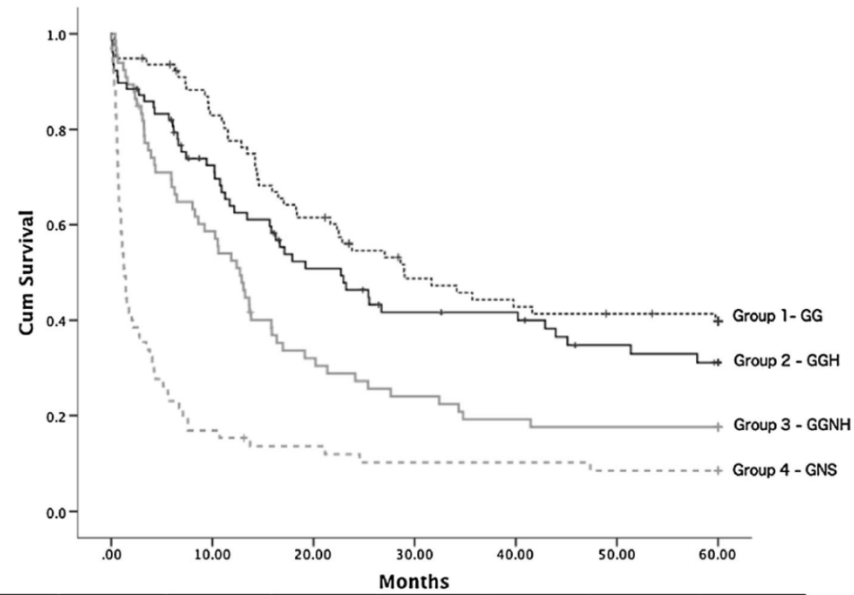


EOX 6 cyklů



# JATERNÍ METASTÁZY

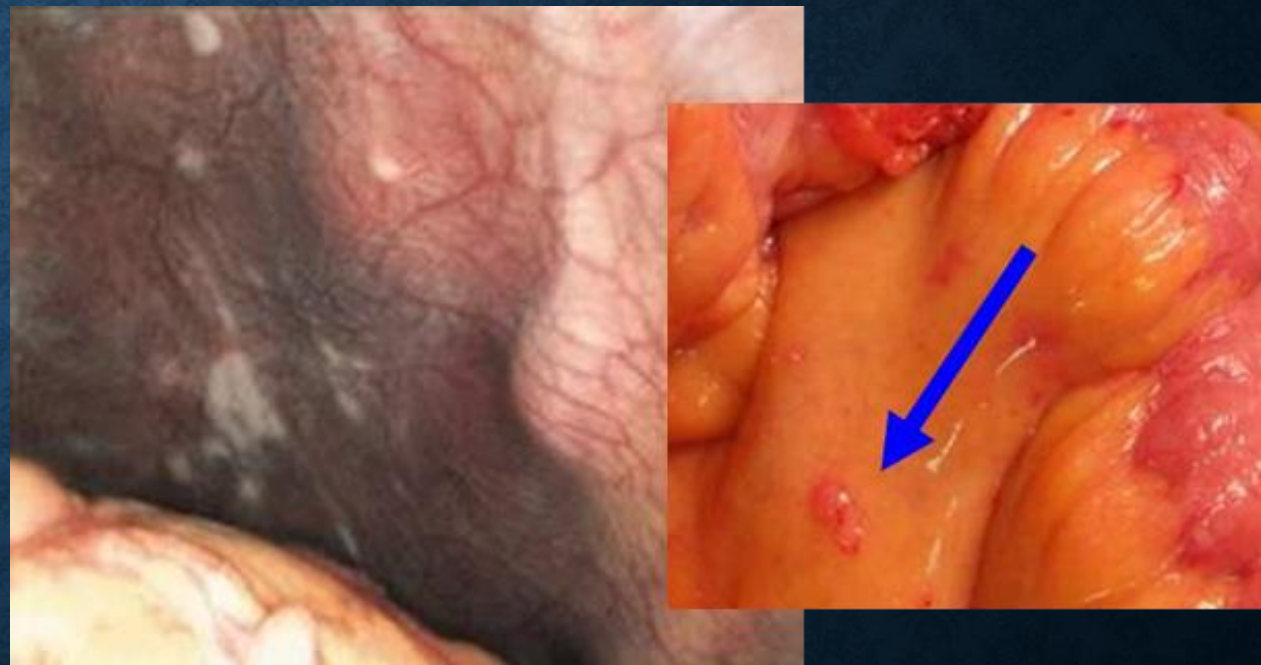
**Fig. 2** Kaplan–Meier survival analysis of the four propensity-matched study groups: (1) gastric cancer without liver metastases treated by gastrectomy (GG); (2) gastric cancer with liver metastases treated by gastrectomy and hepatectomy (GGH); (3) gastric cancer with liver metastases treated by gastrectomy without hepatectomy (GGNH); (4) gastric cancer with liver metastases treated with no surgery (GNS)



Group 1 - GG	78	62	46	33	29	27	25
Group 2 - GGH	78	49	34	26	24	19	16
Group 3 - GGNH	74	38	20	14	12	11	11
Group 4 - GNS	65	11	8	6	6	5	5

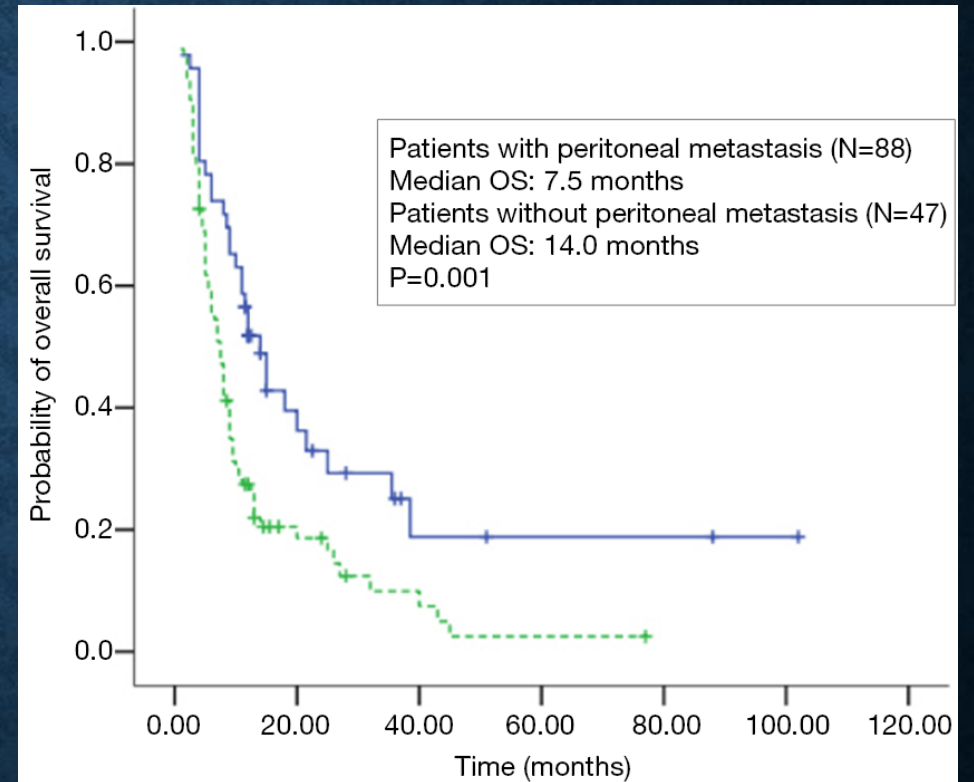
# PERITONEÁLNÍ METASTÁZY

- Peritoneální karcinomatóza (PC) synchronně s prim. ca popisována u 5-30% pacientů
- Medián přežití 3-7mm
- Systémová CHT signifikantně nezlepšuje OS u PC – medián přežití 8-12mm.



# PERITONEÁLNÍ METASTÁZY

- 10 – 20 % nález při laparotomii s kurativním záměrem
- 15 – 50 % u tumorů s infiltrací serózy
- 35 – 60 % v případě recidivy
- 40 – 60 % jediná lokalizace recidivy
- Příčina smrti u 20 – 40 % pacientů s karcinomem žaludku





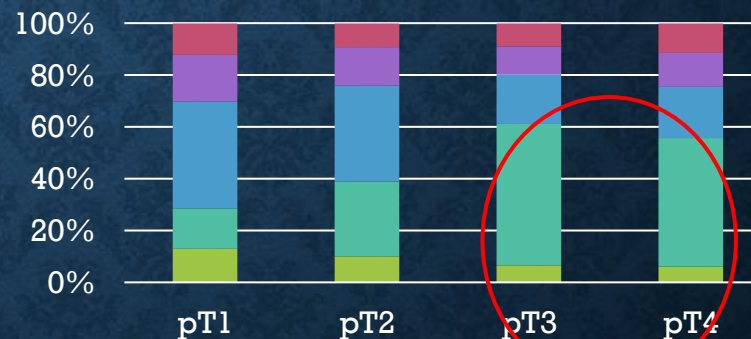
# PERITONEÁLNÍ METASTÁZY

- T stadium karcinomu žaludku 2000 – 15
- Recidiva karcinomu žaludku



T1 T2 T3 T4

www.svod.cz



lokoregionální hematogenní peritoneální lymfatická neznámo

Kasai 2017

# HIPEC

- HIPEC- vysoká intraperitoneální koncentrace x nízká plasmatická
- Hypertermie potencuje účinek CHT



# HIPEC

## Indikace cytoredukce (CRS) + HIPEC:

- 1) paliativní s cílem zlepšení QoL (ascites)
- 2) terapeutická- resekce + CRS + HIPEC- ind. při limitované peritoneální karcinomatóze ( PCI max. 10-12, příp. Cy +)
- 3) adjuvantní/profylaktická s cílem zlepšení OS u nálezů s vysokým rizikem vzniku periton. meta- T3, T4 a/ nebo N+
- 4) neoadjuvantní- při PCI nad 12 bez dalšího výkonu- v této indikaci na vzestupu PIPAC apl. LPSK

# HIPEC U KARCINOMU ŽALUDKU

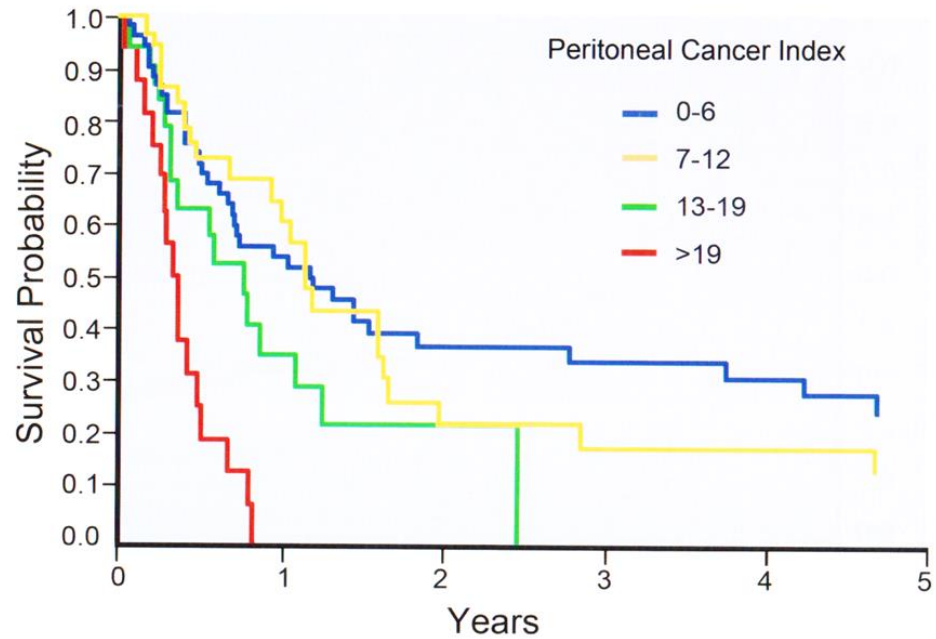
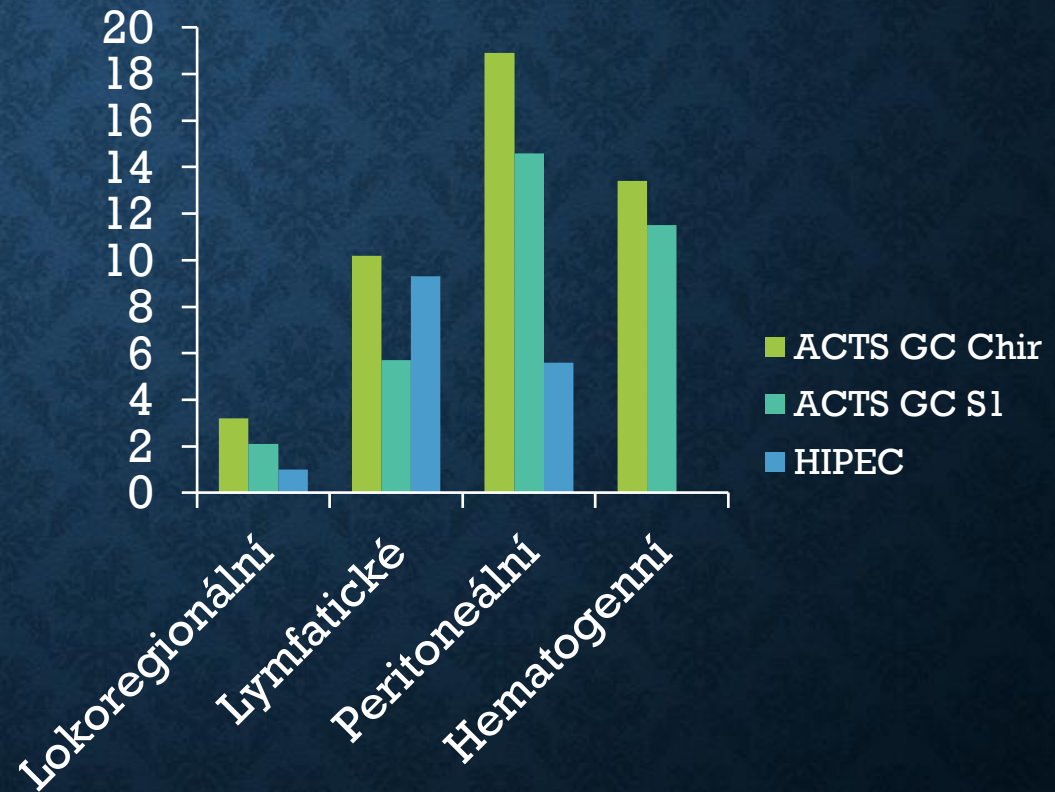


Figure 4

Overall survival of 159 patients treated by complete cytoreductive surgery according to extent of peritoneal metastases assessed by the Peritoneal Cancer Index (From reference 35 with permission).



Residual cancer cell burden

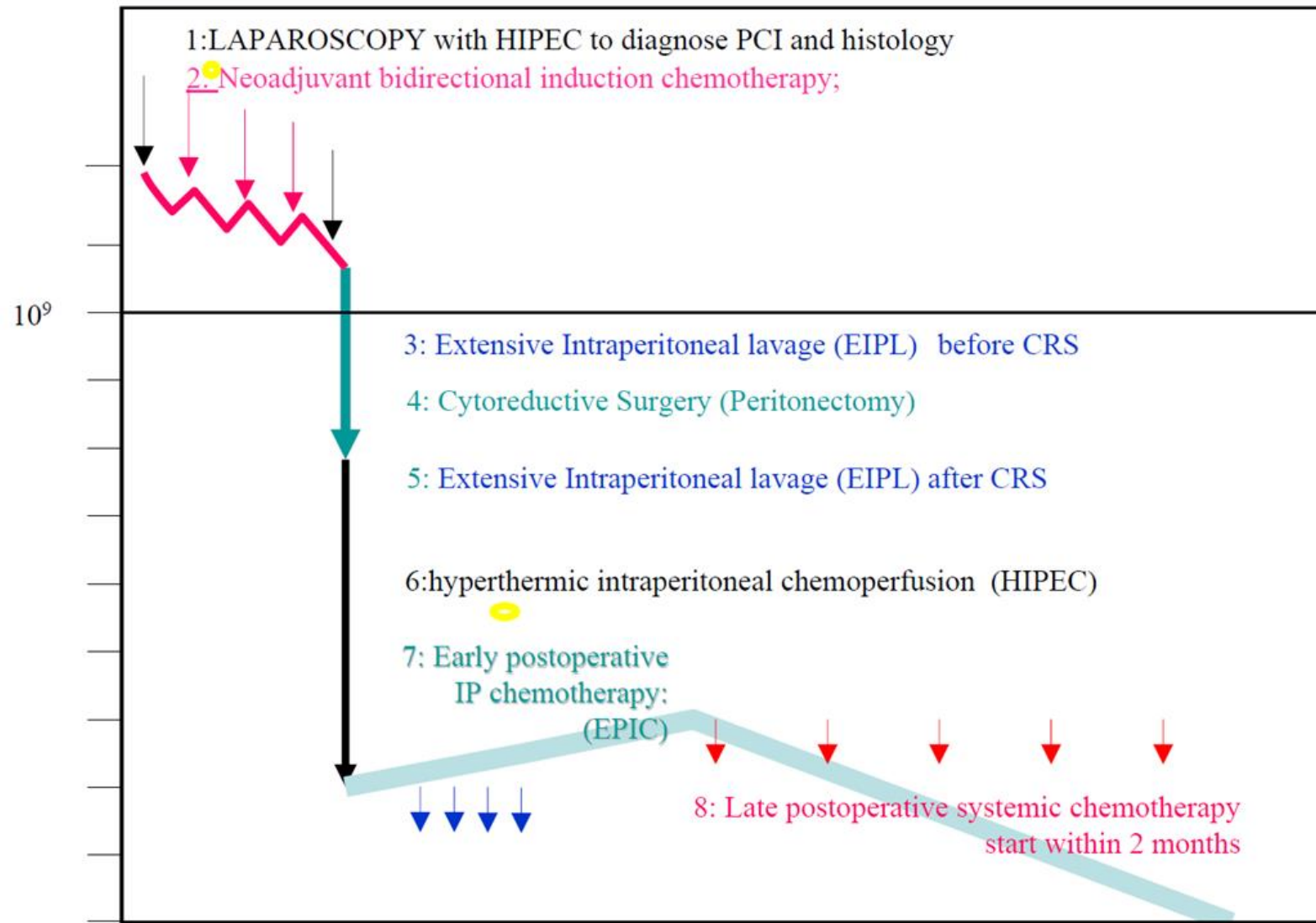


Figure 1. Schedule of a comprehensive treatment for patients with PC from peritoneal malignancies.<sup>9</sup>

# HIPEC

- Randomizované studie zejm. Asijských zemí prokazují snížení peritoneální rekurence a zlepšení OS po HIPEC
- Malé mn. studií vyhodnocuje efekt profylaktického HIPEC při poz. cytologii- 5- leté přežití 42% u pac. s poz. cytologií po gastrektomii a HIPEC

(Yonemura Y, Shinbo M, Hagiwara A. et al. Treatment for potentially curable gastric cancer patients with intraperitoneal free cancer cells. *Gastroenterological Surg.* 2008)

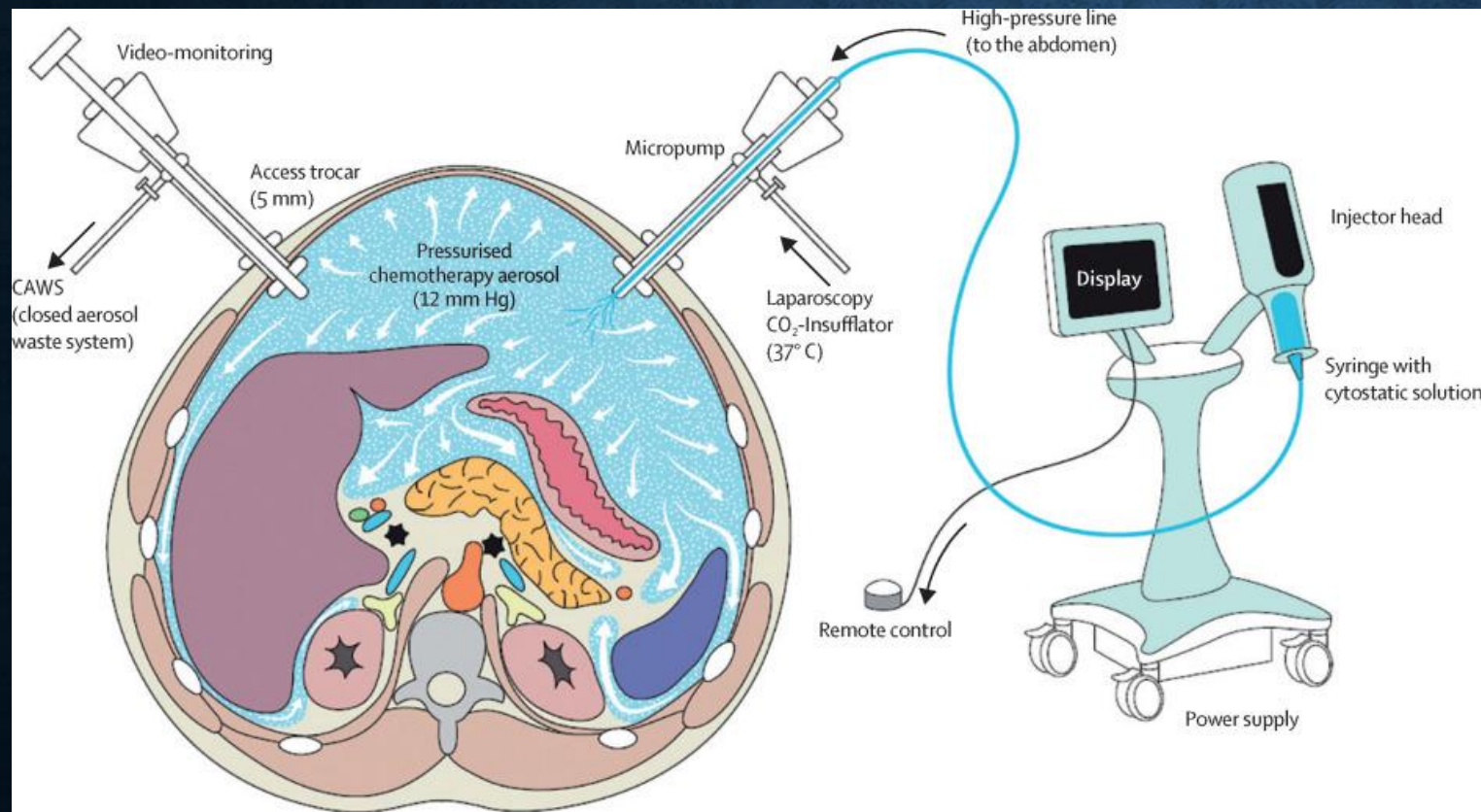
- Metaanalýza 10 randomizovaných studií prokazuje sign. zlepšení OS po HIPEC bez ohledu na to, zda byla podána adj. systémová CHT.

(Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2012)

# HIPEC

- Výsledky CRS+ HIPEC nejsou tak dobré jako u jiných peritoneálních malignit
- V případě kompletní CRS (peritonektomie) je HIPEC považován za přínosnou léčbu u **selektované skupiny pacientů**. ( Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis, Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V et al., J Clin Oncol2019)
- GASTRICHIP study- není rozdíl mortalitě a morbiditě mezi GE a GE + HIPEC
- Zásadní výběr pacientů
  - kompletnost cytoredukce, HIPEC penetrace 3-4mm, neefektivní při velkém residuálním tu
  - rozsah karcinomatózy (PCI)
  - přítomnost ascitu- medián přežití 5m
  - nezávislým PG fa je odpověď na neoadj. CHT

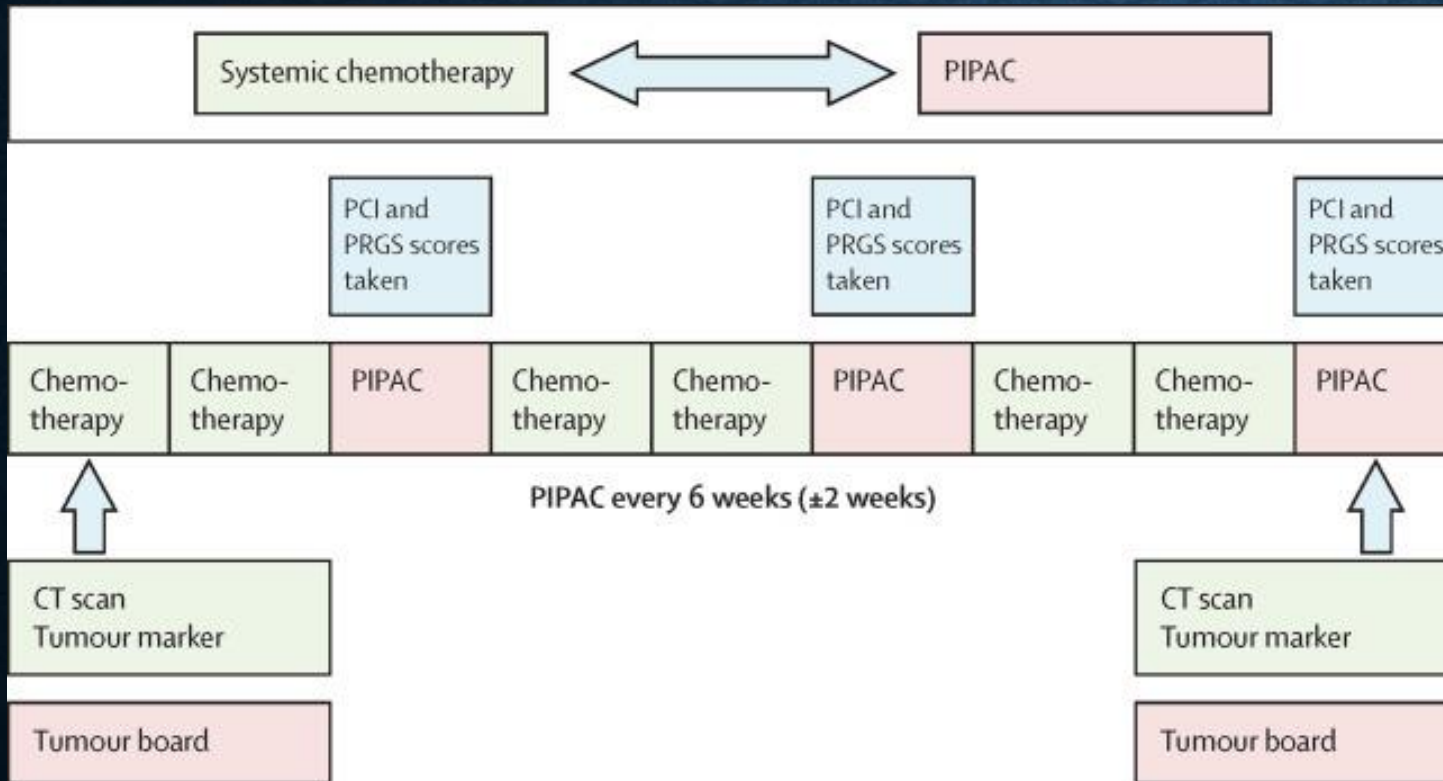
# PIPAC- PRESSURISED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY



Alternativa  
intraperitoneálního  
způsobu apl. CHT



# PIPAC



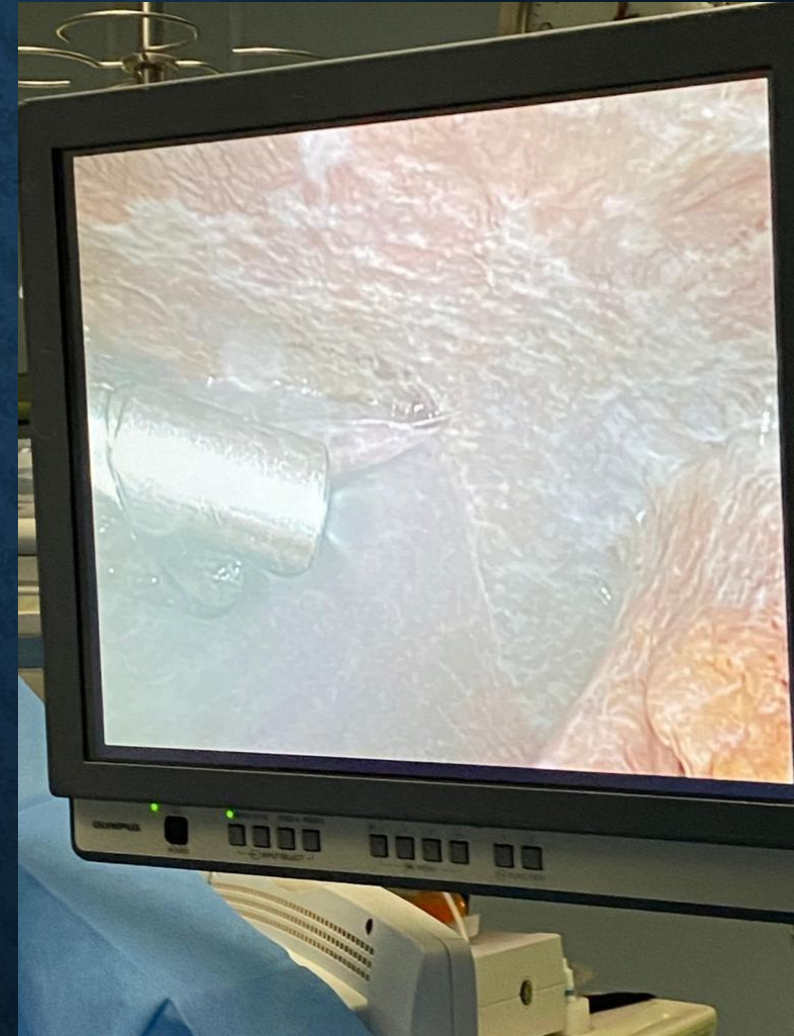
- Indikován jako neoadjuvantní léčba ve IV. st., při zjištění PCI nad 12, bez dalšího výkonu
- Opakované reexplorace se kombinují se systémovou CHT
- Laparoskopický výkon

( Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications, Mohammad Alyami, Martin Hübner, Fabian Grass, The Lancet onkology 2019)

# PIPAC

- Chirurgické komplikace vzácné
- Minimální systémové působení
- Nebyla pozorována hepato- ani nefrotoxicita
  
- Klinická odpověď pozorována u 50-91%
- Medián přežití 19 m (M Alyami, PE Bonnot, F Mercier, *et al.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for nonresectable peritoneal metastasis from gastric cancer, Eur J Surg Oncol, 2019)
- 14% pac. s mediánem PCI 16 podstoupilo úspěšnou sekundární CRS + HIPEC po neoadj. PIPAC (M Alyami, F Mercier, M Siebert, *et al.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for nonresectable peritoneal metastasis Eur J Surg Oncol, 2019)

# PIPAC



# ZÁVĚR

- ***Pro onkology:*** před zahájením léčby dg peritoneálního rozsevu
- ***Pro chirurgy:*** kvalita chirurgické léčby patří mezi nejdůležitější prognostické faktory D2 lymfadenektomie
- ***Pro pathology:*** vyšetření resekátu, především počtu uzlin a resekčních okrajů může ovlivnit budoucí QoL
- ***Pro MDT:*** Selektovaná skupina nemocných může profitovat z resekce jaterních metastáz nebo HIPEC

# DĚKUJI ZA POZORNOST!

