

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ EDITORIALS

Εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή στον καρκίνο του στομάχου Είναι το περισσότερο και καλύτερο;

Η χειρουργική εκτομή με θεραπευτικό σκοπό (R0 εκτομή) αποτελεί, χωρίς αμφιβολία, τη θεραπεία εκλογής στον καρκίνο του στομάχου, όμως δεν έχει διευκρινιστεί εάν η επέμβαση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει και την εκτεταμένη (D2) λεμφαδενεκτομή, όπως υποστηρίζεται κυρίως από Ιάπωνες χειρουργούς.¹ Όμως, η υπόθεση της βελτίωσης της επιβίωσης μετά από D2 εκτομή δεν επιβεβαιώθηκε σε δύο Ευρωπαϊκές πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (TEM), που συνέκριναν την D2 με την περιορισμένη (D1) λεμφαδενεκτομή.^{2,3} Η έντονη κριτική που ασκήθηκε στις μελέτες αυτές⁴ και τα εκ διαμέτρου αντίθετα, ενθαρρυντικά υπέρ της D2 εκτομής, αποτελέσματα μιας εν εξελίξει Ιταλικής πολυκεντρικής TEM⁵ καθιστούν σαφή την αδυναμία διατύπωσης οριστικών συμπερασμάτων. Έτσι, σήμερα, η ιδανική έκταση της λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του στομάχου είναι αδιευκρίνιστη.

Η Ιαπωνική Ερευνητική Εταιρεία για τη μελέτη του Γαστρικού Καρκίνου (JRS GC) έχει συστηματοποιήσει τη λεμφαδενεκτομή και την ιστολογική εξέταση του γαστρικού καρκίνου.⁶ Οι οδηγίες της JRS GC αναγνωρίζουν 16 διαφορετικούς λεμφαδενικούς σταθμούς –που αριθμούνται από το 1 έως το 16– οι οποίοι περιβάλλουν το στομάχι. Αυτοί οι 16 σταθμοί διαιρούνται σε 4 ομάδες (N1–N4), ανάλογα με την ανατομική τους θέση απομάκρυνσης από τον πρωτοπαθή όγκο του στομάχου. Η D1 εκτομή περιλαμβάνει την αφαίρεση των περιγαστρικών εφαιπτόμενων με το στομάχι λεμφαδένων (ΛΑ) κατά μήκος του ελάσσονος και μείζονος επιπλόου (σταθμοί 1–6: N1 ομάδα) και επιτυγχάνεται με γαστρεκτομή και εκτομή των επιπλόων. Στην D2 όμως εκτομή, πλην της αφαίρεσης των N1 ΛΑ, αφαιρούνται επίσης και οι εξωγαστρικοί ΛΑ της N2

ομάδας γύρω από τον τρίποδα του Haller (σταθμοί 7, 8, 9) και κατά μήκος της σπληνικής αρτηρίας (σταθμός 11) μέχρι τις πύλες του σπλήνα (σταθμός 10). Αφαίρεση των πιο απομακρυσμένων λεμφαδενικών σταθμών 13–16 χαρακτηρίζεται ως D3 και D4 εκτομή, η οποία όμως βρίσκεται ακόμη σε ερευνητική φάση μελέτης στην Ιαπωνία.

Η εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή βασίζεται στην υπόθεση του καλύτερου τοπικού ελέγχου της νόσου, που μπορεί να εκφραστεί με βελτίωση της απώτερης επιβίωσης. Η JRS GC συνιστά σήμερα ξεκάθαρα την D2 εκτομή ως απαραίτητη επέμβαση, στηριζόμενη σε αναδρομικές Ιαπωνικές παρατηρήσεις που έδειξαν βελτίωση της επιβίωσης μετά από D2 εκτομή, ενώ θεωρεί ανεπαρκή την D1 εκτομή.¹ Αν και η τεχνική αυτή γρήγορα εξαπλώθηκε και σε μερικά Κέντρα της Δύσης, η ευρύτερη εφαρμογή της δεν έχει επικρατήσει, επειδή ενοχοποιείται για αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας χωρίς ουσιαστική βελτίωση της επιβίωσης.

Τα ερώτημα για το εάν η D2 εκτομή πρέπει να διεξάγεται ή όχι, μπορεί να απαντηθεί από τη διαπίστωση της επίδρασής της καταρχήν ξεχωριστά στη βραχυχρόνια και μακροχρόνια επιβίωση και ακολούθως συνολικά, δηλαδή εάν η ενδεχόμενη ωφέλεια στη μακροχρόνια επιβίωση εξισορροπείται από ενδεχόμενη αύξηση της βραχυχρόνιας μετεγχειρητικής θνητότητας.

Η επίδραση της D2 εκτομής στη βραχυχρόνια επιβίωση δεν έχει ξεκαθαρίσει πλήρως. Η μετεγχειρητική νοσοκομειακή θνητότητα αυξήθηκε σημαντικά, και στις δύο πρόσφατες Ευρωπαϊκές TEM, ως επακόλουθο της αύξησης των μετεγχειρητικών επιπλοκών, από 4% και 6% στην D1 ομάδα, σε 10% και 13% στην D2 ομάδα, στην Ολλανδική² και Βρετανική μελέτη,³ αντίστοιχα. Όμως, τα αρνητικά αυτά αποτελέσματα είναι σε πλήρη αντίθεση όχι μόνο με τα αντίστοιχα από μεμονωμένα εξειδικευμένα Κέντρα της Δύσης,⁷ αλλά και με τα πρόδρομα αποτελέσματα μιας εν εξελίξει Ιταλικής πολυκεντρικής TEM.⁵ Η νοσοκομειακή θνητότητα της D2 εκτομής σήμερα είναι πολύ χαμηλή, με επίπεδα που δεν ξεπερνούν το 1% στην Ιαπωνία και το 3% στη Δύση.^{4,5} Πώς εξηγούνται όμως τα δυσμενή αποτελέσματα των δύο αυτών μελετών; Η έντονη κριτική που έχει ασκηθεί επικεντρώνεται σε δύο κυρίως αιτίες.⁴ Πρώτον, στη δυσμενή επίδραση της περιφερικής παγκρεατεκτομής και σπληνεκτομής, που διεξήχθη στην D2 ομάδα

ασθενών από ατυχή σχεδιασμό του πρωτοκόλλου των μελετών. Αποδείχθηκε, δηλαδή, ότι η αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας οφειλόταν κυρίως στη σπληνοπαγκρεατεκτομή και όχι στην ίδια τη λεμφαδενεκτομή, όπως άλλωστε και οι ίδιοι οι συγγραφείς των μελετών αυτών παραδέχονται.^{2,3} Δεύτερη και επίσης σημαντική ήταν η έλλειψη εμπειρίας και εξοικείωσης των συμμετεχόντων στη μελέτη, από περιφερειακά νοσοκομεία, χειρουργών, οι οποίοι διεξήγαγαν μία έως δύο μόνο D2 επεμβάσεις το χρόνο. Στο άρθρο σύνταξης για την Ολλανδική μελέτη, ο Καθηγητής κ. Brennan, Διευθυντής του Χειρουργικού Κέντρου Memorial της Νέας Υόρκης, επισημαίνει τα ανωτέρω και συνοψίζοντας καταλήγει: «το μόνο που μπορεί να βλάψει τον ασθενή είναι η έλλειψη εμπειρίας και η μη εξοικείωση του χειρουργού με την τεχνική της D2 εκτομής».⁴

Ενώ όμως το πρόβλημα της βραχυχρόνιας επίδρασης της D2 εκτομής φαίνεται να ξεκαθαρίζει σήμερα, η απόδειξη της ενδεχόμενης μακροχρόνιας θεραπευτικής ωφέλειας της D2 εκτομής είναι εξαιρετικά περίπλοκη. Η τεκμηρίωση με επιστημονική εγκυρότητα είναι πολύ δύσκολη, λόγω της επίδρασης πολλών παραμέτρων, που δυσχεραίνουν την αντικειμενική σύγκριση των D1 και D2 ομάδων ασθενών. Όλες οι υπέρ της D2 εκτομής μελέτες δεν έχουν επιτύχει να δείξουν μια αύξηση του ποσοστού 5ετούς επιβίωσης στο σύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε D2 εκτομή, παρά μόνο σε συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών με στάδιο νόσου II ή IIIA. Έτσι, όμως, αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αύξηση αυτή δεν είναι πραγματική, αλλά οφείλεται στο φαινόμενο της μετακίνησης σταδίου (stage migration), που προκαλείται όταν συγκρίνονται οι D1 και D2 ομάδες ασθενών, αφού η σταδιοποίηση στην D2 ομάδα είναι πιο ακριβής, με αποτέλεσμα ασθενείς στην D2 ομάδα να μετακινούνται σε πιο προχωρημένα στάδια νόσου και η σύγκριση κατά στάδια να αποβαίνει σε βάρος της D1 ομάδας.^{2,8} Σημαντικός επίσης παράγοντας, που επηρεάζει την αξιοπιστία μιας TEM, είναι η διαφορετική ικανότητα των συμμετεχόντων χειρουργών στη διεξαγωγή μιας πλήρους D2 εκτομής. Έτσι, η κριτική επικεντρώνεται στην έλλειψη εμπειρίας των χειρουργών στις δύο TEM,^{2,3} η οποία μπορεί να οδήγησε σε ατελή D2 εκτομή, με συνέπεια υπολειπόμενη νόσο στους N2 ΛΑ και συνεπώς μη έγκυρα μακροχρόνια αποτελέσματα στην D2 ομάδα. Οι ερευνητές της Ολλανδικής μελέτης προσπάθησαν να ελέγξουν ποιοτικά την ατελή D2

εκτομή με βάση τα ιστολογικά ευρήματα της εξέτασης των ΛΑ και τις τιμές αναφοράς μιας πειραματικής μελέτης,⁹ που έδειξαν ότι ένας τουλάχιστον ΛΑ ανευρίσκεται σε κάθε λεμφαδενικό σταθμό. Έτσι, εισήγαγαν για πρώτη φορά σε χειρουργική μελέτη τον όρο "non-compliance", που σημαίνει μη ιστολογική ανεύρεση ΛΑ σε σταθμούς οι οποίοι θα έπρεπε να είχαν αφαιρεθεί. Το ποσοστό αυτό, της ατελούς δηλαδή D2 εκτομής, ήταν ιδιαίτερα υψηλό και έφτασε το 51% των D2 ασθενών.¹⁰ Όμως, το πρόβλημα περιπλέκεται ακόμη περισσότερο, αφού έχει αποδειχθεί ότι φυσιολογικά υπάρχει μια ευρεία βιολογική διακύμανση του αριθμού των ΛΑ ανά σταθμό, έτσι ώστε και παρά την πλήρη λεμφαδενεκτομή ορισμένοι σταθμοί δεν περιέχουν ΛΑ. Συνεπώς, η μη ύπαρξη ΛΑ σε μερικούς N2 σταθμούς δεν σημαίνει και ατελή D2 εκτομή και έτσι ο ποιοτικός έλεγχος της μελέτης δεν μπορεί να εξασφαλιστεί.¹⁰ Τέλος, η εκτομή του σπλήνα έχει αρνητική επίδραση όχι μόνο στη βραχυχρόνια αλλά και στη μακροχρόνια επιβίωση^{2,3} και συνεπώς το ποσοστό σπληνεκτομής πρέπει να είναι ίδιο στις D1 και D2 ομάδες για έγκυρη σύγκριση.

Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν πόσο εξαιρετικά δύσκολη είναι η με επιστημονική εγκυρότητα τεκμηρίωση της θεραπευτικής υπεροχής της D2 εκτομής στην παράταση της επιβίωσης. Ο προβληματισμός για την εξάλειψη όλων αυτών των παραμέτρων, που δυσχεραίνουν και περιπλέκουν τη σύγκριση των D1 και D2 ομάδων, μας οδήγησε στη διατύπωση μιας εναλλακτικής πρότασης για την αξιολόγηση της D2 εκτομής,^{11,12} με βάση την οποία αναπτύχθηκε ένα ειδικό πρωτόκολλο και ολοκληρώθηκε μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα¹³ και παρουσιάστηκε μετά από πρόσκληση στη Διάσκεψη Ομοφωνίας της Διεθνούς Οργάνωσης κατά του Καρκίνου (UICC Consensus Conference) στα πλαίσια του 3ου Παγκόσμιου Συνεδρίου Καρκίνου Στομάχου στη Σεούλ, Κορέα (27-30 Απριλίου 1999).¹⁴ Η ιδέα αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι η R0 εκτομή είναι η θεραπεία εκλογής. Συνεπώς, η ιστολογική μελέτη των N2 ΛΑ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε D2 εκτομή με θεραπευτικό σκοπό, για τη διαπίστωση ύπαρξης μεταστάσεων, μπορεί να αποδείξει αν η D2 είναι απαραίτητη για R0 εκτομή, αφού οι N2 ΛΑ παραμένουν μετά από D1 εκτομή και συνεπώς, εάν είναι προσβεβλημένοι, αποτελούν αναμφίβολα πηγή θανατηφόρου τοπικής υποτροπής. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε στη μελέτη μας, αφού αποδείχθηκε ιστολογικά ότι ο ένας

στους δύο ασθενείς με θετικούς ΛΑ της ομάδας N1, που υποβλήθηκε σε θεραπευτική D2 εκτομή, είχε διηθημένους επίσης και τους ΛΑ της N2 ομάδας.¹⁴ Το ποσοστό 5ετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης ήταν 20% μεταξύ αυτών των N2 ασθενών και αντανάκλα το θεραπευτικό όφελος της D2 εκτομής, αφού όλοι αυτοί οι ασθενείς θα είχαν μοιραία κατάληξη από υποτροπή στους N2 ΛΑ μετά από D1 εκτομή. Όταν αναλύσαμε τα ιστολογικά ευρήματα της Ολλανδικής μελέτης⁸ και μιας πρόσφατης Ιαπωνικής,¹⁵ με βάση τη δική μας θεωρία, επιβεβαιώθηκε πλήρως το εύρημα της μελέτης μας, αφού, πράγματι, ο κίνδυνος υπολειπόμενων διηθημένων N2 ΛΑ μετά από μια υποτιθέμενη «θεραπευτική» D1 εκτομή μεταξύ ασθενών με N1 νόσο ήταν πολύ υψηλός και έφτανε το 50%. Το εύρημα αυτό είναι τόσο καλά τεκμηριωμένο που δεν επιδέχεται αμφισβήτηση, πρακτική σημασία όμως για τον ασθενή έχει το κατά πόσο η D2 εκτομή, εκτός από την επίτευξη μιας R0 εκτομής, παρατείνει την επιβίωση. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης μιας πρόσφατης Ιαπωνικής μελέτης επιβεβαίωσε τη θεωρία μας και μάλιστα με διπλάσια υψηλότερο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης, που έφτασε στο 40% των ασθενών με N2 νόσο που υποβλήθηκαν σε D2 εκτομή.¹⁵ Το ποσοστό αυτό αποτελεί το θεραπευτικό όφελος της D2 εκτομής. Δεδομένου ότι επί του παρόντος δεν υπάρχει αποτελεσματική συμπληρωματική χημειοθεραπεία, είναι προφανές ότι η D2 εκτομή αποτελεί τη μοναδική προς το παρόν θεραπευτική επιλογή που μπορεί να προσφέρει μακροχρόνια επιβίωση σε μερικούς ασθενείς με θετική στους N2 ΛΑ νόσο.¹⁶ Προϋπόθεση, βεβαίως, αποτελεί η εμπειρία και η εξοικείωση του χειρουργού με την τεχνική της συστηματικής D2 επέμβασης με διατήρηση του παγκρέατος και υπό ορισμένες προϋποθέσεις και του σπλήνα, που εξασφαλίζουν την πλήρη και ασφαλή διεξαγωγή της D2 επέμβασης.

Οι ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες αποτελούν, αναμφίβολα, την καλύτερη μέθοδο αξιολόγησης νέων προτεινόμενων θεραπευτικών επιλογών σύμφωνα με την πρόσφατη κίνηση για «Ιατρική βασισμένη σε τεκμηρίωση» (evidence-based medicine).¹⁷ Η ολοκλήρωση μιας σωστά σχεδιασμένης και διεξαγόμενης εν εξελίξει TEM⁵ αναμένεται να διευκρινίσει το πρόβλημα. Μέχρι τότε, ικανοποιητική εναλλακτική λύση αποτελεί το συμπέρασμα της μελέτης μας.

Συνοψίζοντας τα ανωτέρω, διαπιστώνεται ότι η D2 εκτομή, εφόσον υπάρχει εμπειρία, εξοικείωση και αποφευχθεί η περιφερική παγκρεατεκτομή και

σπληνεκτομή, μπορεί να διεξαχθεί με ασφάλεια. Τα διαθέσιμα δεδομένα όμως για ενδεχόμενη θεραπευτική ωφέλεια, με παράταση της διάρκειας επιβίωσης, δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί με επιστημονική σαφήνεια. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι συγκεκριμένοι ασθενείς με προσβεβλημένους τους περιγαστρικούς ΛΑ αλλά χωρίς άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις ωφελούνται σημαντικά από τη διεξαγωγή μιας D2 εκτομής. Συνεπώς, η D2 εκτομή ενδείκνυται ως θεραπεία εκλογής μόνο σε εξειδικευμένα Κέντρα, στα οποία η εφαρμογή της δεν συνοδεύεται με αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας.

Δ.Η. Ρούκος
Χειρουργική Κλινική
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

- MARUJAMA K, OKABAYASH K, KINOSHITA T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987, 11: 418-425
- BONNENKAMP JJ, HERMANS J, SASAKO M, VAN DE VELDE CJE ET AL. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999, 340:908-914
- CUSCHIERI A, WEEDEN S, FIELDING J ET AL. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. Surgical cooperation group. *Br J Cancer* 1999, 79:1522-1530
- BRENNAN MF. Lymph-node dissection for gastric cancer (editorial). *N Engl J Med* 1999, 340:956-958
- DEGIULI M, SASAKO M, SOLDATI T ET AL. Results of the Italian Gastric Cancer Study Group prospective multi-center surgical trial on D2-gastrectomy for gastric cancer. In: Kim JP, Min JS, Mok YJ (eds) Proceedings of the 3rd International Gastric Cancer Congress, Seoul 1999, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1999:155-161
- NISHI M, OMORI Y, MIWA K (eds). *Japanese classification of gastric carcinoma*. Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC). 1st English ed. Tokyo, Kanehara & Co, 1995
- SIEWERT JR, BOETTCHER K, STEIN HJ ET AL. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998, 228:449-461
- BUNT AMG, HERMANS J, SMIT VTHBM, VAN DE VELDE CJH, FLEUREN GJ, BRUIJN JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparison of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995, 13:19-25
- WAGNER PK, RAMASWAMY A, RUSCHOFF J, SCHMITZ-MOORMANN P, ROTHMUND M. Lymph node counts in the upper abdomen: Anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg* 1991, 78:825-827
- BONNENKAMP JJ, HERMANS J, SASAKO M, VAN DE VELDE CJH. Quality control of lymph node dissection in the Dutch randomized trial of D1 and D2 lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998, 1:152-159
- ROUKOS DH, KAPPAS AM, ENCKE A. Extensive lymph node dissection in gastric cancer: Is it of therapeutic value? *Cancer Treat Rev* 1996, 22:247-252

12. ROUKOS DH. Extended lymphadenectomy in gastric cancer: When, for whom and why. *Ann R Coll Surg Engl* 1998, 80:16–24
13. ROUKOS DH, LORENZ M, ENCKE A. Evidence of survival benefit of extended lymphadenectomy in Western gastric cancer patients based on a new concept. A prospective long-term follow-up study. *Surgery* 1998, 123:573–578
14. ROUKOS DH. Therapeutic value of D2-resection in gastric cancer evaluated with a new concept. UICC Consensus Conference. In: Kim JP, Min JS, Mok YJ (eds) Proceedings of the 3rd International Gastric Cancer Congress, Seoul 1999. Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1999:29–33
15. KATAI H, MARUJAM K, SASAKO M, SANO T. Incidence of nodal metastasis around the superior border of the pancreas based on number of metastatic perigastric nodes. *Gastric Cancer* 1998, 1:115–117
16. ROUKOS DH. Current advances and changes in treatment strategy may improve survival and quality of life in patients with potentially curable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 1999, 6:46–56
17. SACKETT DL, ROSENBERG WMC, GRAY JAM, HAYNES RB, RICHARDSON WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996, 312:71