Karcinom želuca

Kolar, Saša

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:275893

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Saša Kolar

Karcinom želuca

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Saša Kolar

Karcinom želuca

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof.dr.sc. Branka Troskota i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

mentor: prof.dr.sc. Branko Troskot

SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. EPIDEMIOLOGIJA……..1

2. ETIOPATOGENEZA – RIZIČNI ČIMBENICI……..2

2.1 Etničko podrijetlo…..…..…….……..2

2.2 Genske promjene i obiteljska sklonost.……2

2.3 Vanjski uzročnici……..3

2.4 Prehrana…….……4

2.5 Pušenje…….5

2.6 Acetilsalicilna kiselina……..5

2.7 Pretilost…….5

2.8 EBV……5

2.9 Socioekonomski status……6

3. PREDMALIGNA STANJA……7

3.1 Kronični atrofični gastritis……7

3.2 Intestinalna metaplazija……..8

3.3 Displazija……..9

3.4 Želučani polipi……..9

3.5 Operativni zahvati……10

3.6 Ménétrierova bolest……10

3.7 Želučani ulkus……10

4. KLASIFIKACIJA……11

4.1 Histološka klasifikacija……..…12

4.2 Klasifikacija po Laurenu……..…12

4.3 Makroskopska klasifikacija……12

4.4 Rani želučani karcinom……..12

5. STUPNJEVANJE……13

6. KLINIČKA SLIKA……..15

7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA……..16

8. DIJAGNOZA……..17

9. LIJEČENJE……19

9.1 Kirurško liječenje……19

9.2 Kemoterapija i/ili radioterapija……..22

9.3 Neoadjuvantno liječenje……23

9.4 Adjuvantno liječenje……..…24

9.5 Liječenje metastatskog želučanog karcinoma……..25

10. PROBIR I PREVENCIJA……..26

11. ZAKLJUČAK……28

12. ZAHVALA……29

13. LITERATURA……..30

14. ŽIVOTOPIS…….35

SAŽETAK

Želučani karcinom zauzima drugo mjesto na svjetskoj ljestvici uzroka smrti od malignih bolesti i ubraja se u teško izlječive maligne bolesti, ponajprije jer se u većini slučajeva dijagnosticira u poodmaklom stadiju. Želučani karcinom je jedna od nekoliko malignih bolesti za koju se dokazalo da infektivni agensi imaju bitnu etiološku ulogu.

Infekcija s *H. pylori* uzrokuje kronični aktivni gastritis, koji može predstavljati rizičnu stepenicu u kaskadi razvoja želučanog karcinoma. Epstein-Barr virus (EBV) je detektiran u 2-16 % želučanih karcinoma u svijetu, no unatoč tome, njegova uloga u karcinogenezi nije jasno utvrđena. U okolišne, neinfektivne etiološke čimbenike ubrajaju se i dijeta bogata solju, nitratima, a siromašna antioksidansima. Identificirana su 3 onkogena puta koja su deregulirana u većini slučajeva (>70%) želučanih karcinoma: proliferaciju/matične stanice, NF-kappaβ i Wnt/beta-katenin puteve.

Njihovo istraživanje sugerira da interakcija ovih procesa može imati važnu ulogu u usmjeravanju progresije bolesti i određivanju stope preživljenja. Izbor terapije zahtijeva prethodno određivanje stadija maligne bolesti, a najčešće se koristi TNM-klasifikacija, o kojoj ovisi i prognoza bolesti. Na raspolaganju je više terapijskih modaliteta: kirurški (kurabilne i nekurabilne resekcije, palijativni op. zahvati), adjuvantna i neoadjuvantna kemo i radio terapija, simptomatsko liječenje.

Ključne riječi: želučani karcinom, infektivni agensi, H. pylori, etiološki čimbenici, TNM-klasifikacija

SUMMARY

Gastric cancer is the second leading couse of death from malignant disease in the world and is one of the most difficult malignancies concerning the treatment, primarily because in most cases it is diagnosed in late stages. Gastric cancer is one of the few malignancies for whom has been proven that the infectious agent plays an important etiologic role.

Infection with H. Pylori causes chronic active gastritis, which may represent a risky step in the cascade of the development of gastric cancer. Epstein-Barr virus (EBV) has been detected in 2-16 % of gastric cancer in the world, but its role in carcinogenesis is not clearly established. The environmental, non-infectious etiological factors include the diet rich in salt, nitrates and low in antioxidants.

Ooi et al. identified 3 oncogene patways that are deregulated in the majority of cases (>70 %) of gastric cancer: proliferation/stem cells, NF-kappaβ and Wnt/beta-catenin pathways. Their research suggests that the interaction of these processes may play an important role in guiding the progression of the disease and determining the survival rates. The choice of therapy requires pre-staging of malignant disease, most commonly using TNM-classification which plays an important role in the prognosis of the disease, too. There are more than few therapeutic modalities: surgery (curable and incurable resection, palliative surgery), adjuvant and neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy and symptomatic treatment.

Key words: gastric cancer, infectious agents, H. Pylori, etiological factors, TNM-classification

1. EPIDEMIOLOGIJA

Želučani karcinom jedan je od najčešćih karcinoma u svijetu sa značajnom razlikom po geografskoj, etničkoj i socioekonomskoj distribuciji (1). U 2012. godini u svijetu je dijagnosticirano 951594 primarnih karcinoma želuca (2), a u Hrvatskoj u 2011. godini 987 primarnih karcinoma želuca (3). Učestalost je najveća u istočnoj Aziji, istočnoj Europi i južnoj Americi, a najniža učestalost se bilježi u sjevernoj Americi i dijelovima Afrike. Regionalne varijacije u jednoj mjeri ukazuju na razlike u obrascima prehrane, posebice u europskim zemljama, kao i na prevalenciju infekcije s *H. pylori.* Učestalost želučanog karcinoma se značajno smanjila u većini zemalja svijeta, dijelom zbog povećanog korištenja hladnjaka (povećana dostupnost svježeg voća i povrća) i posljedičnog smanjenja konzumiranja konzervirane hrane. Drugi čimbenik koji je pridonio sniženju učestalosti karcinoma želuca jest redukcija kronične infekcije s *H. pylori* i pušenja u većini zemalja svijeta (1). Većina dijagnosticiranih pacijenata su starije osobe, a pojava karcinoma u mlađih osoba može značiti agresivniju varijantu bolesti ili sugerirati genetsku predispoziciju za razvoj bolesti (4). U svijetu je učestalost želučanog karcinoma dvostruko veća u muškaraca od žena (1).

2. ETIOPATOGENEZA – RIZIČNI ČIMBENICI

Prevalencija želučanog karcinoma ovisi o nekoliko čimbenika od kojih su najvažniji geografska lokacija, prehrana i genetička podloga pojedinca. Infekcija s *H. pylori* zauzima važno mjesto u etiopatogenezi karcinoma želuca, a virulencija same bakterije je bitna u određivanju rizika za razvoj karcinoma (5).

2.1 Etničko podrijetlo

Postoji značajna geografska varijacija u incidenciji želučanog karcinoma. Istraživanja su pokazala da etničke grupe koje su migrirale iz visoko prevalentnih u nisko prevalentne zemlje imaju sveukupni rizik između onog iz domovine i zemlje u koju su doputovali. Prva generacija migranata zadržava visoki rizik iz domovine, dok sljedeća generacija ima jednak rizik kao stanovnici zemlje u koju su se doselili (6).

2.2 Genske promjene i obiteljska sklonost

Uloga genetskih faktora je prvi puta razmatrana zbog istraživanja krvnih grupa i determinanti kroničnog gastritisa (7). Desetljećima je poznato da osobe s krvnom grupom A imaju otprilike 20% veću vjerojatnost da razviju želučani karcinom od osoba s krvnim grupama 0, B ili AB (8). Također, imaju povećanu učestalost perniciozne anemije (7). Moguće je da razmatrane povezanosti nisu zbog antigena krvne grupe *per se*, već zbog utjecaja gena usko povezanih s njima. Genetska

predispozicija za kronični atrofični gastritis je opisana i pridonosi jednom dijelu slučajeva obiteljskog karcinoma želuca (6).

Postoje mnogobrojne genetske i epigenetske alteracije u onkogenima, tumor-supresorskim genima, regulatorima staničnog ciklusa, adhezivnim molekulama, genima uključenima u popravak DNK i telomerazama koje mogu dovesti do razvoja želučanog karcinoma.

Nasljedni difuzni želučani karcinom (engl. hereditary diffuse gastric cancer, HDGC) je nasljedni oblik difuznog tipa želučanog karcinoma, visoko invazivnog karcinoma karakteriziranog kasnim ispoljavanjem simptoma i lošom prognozom. Uzrok je u abnormalnostima i/ili mutacijama E-kadherin (CDH1) gena.

Lynch sindrom, autosomni dominantni sindrom karakteriziran pogreškom popravljanja DNA i povećanim rizikom za razvoj kolorektalnog i ostalih visceralnih karcinoma, također je povezan s većom pojavnošću želučanog karcinoma (9).

2.3 Vanjski uzročnici

Međunarodna agencija za istraživanje tumora Svjetske zdravstvene organizacije klasificirala je *H. pylori* u grupu 1 karcinogena (10). Vjeruje se da intestinalni tip karcinoma želuca nastaje progresijom od atrofije do metaplazije, displazije i naposljetku karcinoma. Kronična bakterijska infekcija s *H. pylori* je najvažniji rizični čimbenik za želučani karcinom. Infekcijom je zahvaćeno 50% svjetske populacije, ali manje od 5% inficiranih osoba razvije karcinom. Moguće je da samo određeni soj bakterije uzrokuje malignu bolest, vjerojatno jer ima mogućnosti potaknuti snažnu upalu. Nadalje, potpuna maligna transformacija zahvaćenih dijelova želuca

pretpostavlja da makroorganizam ima genetsku podložnost, odnosno određeni genotip interleukina koji uzrokuje opsežniju upalu i povećanu supresiju izlučivanja želučane kiseline. Primjerice, IL-17A i IL-17F su upalni citokini koji imaju ključnu ulogu u upali. Wu i ostali su dokazali da nosioci IL-17F 7488GA i GG genotipova imaju veći rizik za razvoj karcinoma želuca (11). Infekcija s *H. pylori* povezana je s kroničnim atrofičnim gastritisom, a bolesnici s anamnezom prolongiranog gastritisa imaju 6 x veći rizik za razvoj želučanog karcinoma. Ova povezanost je posebno jaka za tumore locirane u antrumu, korpusu i fundusu želuca, ali čini se da ta povezanost ne postoji u slučaju tumora lociranog u kardiji (12).

2.4 Prehrana

Postoji povezanost konzumiranja soli i jako usoljenih namirnica i rizika za razvoj želučanog karcinoma. Visoki unos soli oštećuje želučanu sluznicu i povećava podložnost karcinogenezi. Konzumiranje jako usoljene hrane povećava mogućnost za perzistentnu infekciju s *H. pylori*. U dodatku, potvrđena je sinergistička interakcija infekcije s *H. pylori* i konzumacije usoljene hrane za povećani rizik razvoja karcinoma želuca (6). Konzumiranje svježeg voća i povrća djeluje zaštitno protiv karcinoma želuca, odnosno rizik se smanjuje bez obzira o kojoj se anatomskoj lokaciji želučanog karcinoma radi i bez obzira na histološki tip tumora (5).

2.5 Pušenje

Metaanalizom 42 istraživanja procijenjeno je da pušenje povećava rizik za razvoj želučanog karcinoma približno za 1.53 puta i da je rizik veći u muškaraca (13).

2.6 Acetilsalicilna kiselina

Redovito uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) povezano je s manjim rizikom za razvoj želučanog karcinoma, a čini se da postoji interakcija između upotrebe NSAIL i infekcije s *H. pylori*. Multivarijantnom analizom retrospektivnog istraživanja koje je uključilo 52161 hospitaliziranih pacijenata oboljelih od želučanog ulkusa, utvrđeno je da je redovita upotreba NSAIL neovisni zaštitni čimbenik protiv razvoja želučanog karcinoma (14).

2.7 Pretilost

Pretilost je povezana s povećanim rizikom za razvoj želučanog karcinom, a jačina povezanosti se povećava linearno s ITM (indeks tjelesne mase) (15, 16).

2.8 EBV

Procjenjuje se da je 5-10 % želučanih karcinoma u svijetu povezano s EBV infekcijom. Želučani karcinomi povezani s EBV infekcijom su karakterizirani

DNA metilacijom promotorske regije različitih gena povezanih s karcinomom, koja smanjuje ekpresiju tih gena (17).

2.9 Socioekonomski status

Nizak socioekonomski status je povezan s povećanim rizikom za razvoj želučanog karcinoma zbog lošije prehrane i lošije pripreme hrane (6).

3. PREDMALIGNA STANJA

Prije nego što se karcinom razvije, postoji određeno predmaligno stanje, koje rijetko uzrokuje simptome i često bude nedijagnosticirano. Međutim, uz prisutne rizične čimbenike u anamnezi i uz ciljane dijagnostičke metode, moguće je otkriti predmaligna stanja i prema statusu i naravi promjene odrediti primjereni plan liječenja.

3.1 Kronični atrofični gastritis

Kronični površinski gastritis uzrokovan kroničnom infekcijom s *H. pylori*, pernicioznom anemijom ili usoljenom hranom posljedično dovodi do razvoja kroničnog atrofičnog gastritisa i intestinalne metaplazije. Atrofija želučane sluznice karakterizirana je gubitkom parijetalnih stanica i posljedičnim smanjenjem sinteze želučane kiseline (hipoklorhidrija ili aklorhidrija), smanjenjem intraluminalnih koncentracija askorbinske kiseline (vitamin C) i kompenzatornim povećanjem koncentracije serumskog gastrina, potentnog induktora proliferacije želučanih epitelnih stanica. Kronična upala rezultira epitelnim oštećenjem s povećanim stvaranjem slobodnih radikala, daljnjim smanjenjem luminalne koncentracije askorbinske kiseline i povećanom izmjenom stanica želuca. U dodatku, postoji gubitak endokrinih stanica, koje izlučuju epidermalne faktore rasta, što uzrokuje slabiji odgovor cijeljenja oštećenog tkiva. Populacije s visokom prevalencijom atrofičnog gastritisa također imaju visoku prevalenciju želučanog karcinoma i *vice versa* (18).

3.2 Intestinalna metaplazija

Metaplazija je potencijalno reverzibilna promjena jedne potpuno diferencirane stanice u drugu, a rezultat je adaptacije na promjenu mikrookoliša. Multifokalna atrofija koja zahvaća želučanu sluznicu može progredirati u izgled žlijezda intestinalnog tipa, nazvanog intestinalna metaplazija. Ove žlijezde najprije nastaju na sluznici na spoju antruma i korpusa želuca, pogotovo u predjelu angulusa. Žarište metaplazije s vremenom postaje veće i proteže se sve do antruma kao i do korpusa. Vjerojatnost za razvoj karcinoma raste s povećanjem područja zahvaćenog atrofijom i metaplazijom stanica. Zamjenom normalnog žljezdanog epitela atrofičnim i metaplastičnim epitelom, normalna želučana sekrecija se smanjuje, što uzrokuje hipoklorhidriju i niske razine pepsinogena I i gastrina 17. Navedeni markeri se mogu izmjeriti u serumu i koristiti u procjeni želučane atrofije i rizika za razvoj karcinoma želuca (19). Rane metaplastične žlijezde želučane sluznice sliče žlijezdama tankog crijeva, s eozinofiličnim enterocitima okruženima četkastom granicom (multipli mikrovili). Radi se o tipu 1 ili kompletnoj intestinalnoj metaplaziji. Poodmakli stadiji su karakterizirani fenotipskim promjenama koje su slične normalnom epitelu debelog crijeva, s promijenjenim žlijezdama okruženima nepravilnim vrčastim stanicama (tip 3, nepotpuna intestinalna metaplazija). Tip 3 metaplazije se često nalazi oko ranih želučanih karcinoma. Prema određenom shvaćanju tip 3 metaplazije predstavlja rani stadij displazije koji je potrebno učestalije endoskopski kontrolirati (20).

3.3 Displazija

Displazija (intraepitelna neoplazija) je sljedeći razvojni stadij u progresiji predmalignog stanja. Iako displastične stanice imaju neoplastični fenotip (primjerice, velike su, hiperkromatske i imaju promijenjenu jezgru), one su ograničene na žljezdani epitel i ne prodiru kroz bazalnu membranu. Displazije su klasificirane kao displazije niskog i visokog stupnja, ovisno o stupnju atipičnosti jezgre. Učestalost progresije od displazije niskog stupnja do invazivnog karcinoma je 0-23 %, dok je učestalost za progresiju displazije visokog stupnja do invazivnog karcinoma 60-85 % (21).

3.4 Želučani polipi

Retrospektivna istraživanja su pokazala da je u malom postotku polipektomiranih pacijenata patohistološki verificiran invazivni karcinom u polipu (22, 23). Maligna bolest se razvija u adenomatoznim i hiperplastičnim polipima kroz utvrđeni slijed malignih promjena (1-20 % hiperplastičnih polipa imaju žarište displazije). Rizik maligne pretvorbe u hiperplastičnim polipima je povećan u polipima većima od 1 cm, a invazivni karcinom se rijetko razvija (22, 23, 24).

3.5 Operativni zahvati

Kirurške resekcije na želucu mogu promijeniti normalni pH želuca, što može dovesti do metaplastičnih i displastičnih promjena u stanicama sluznice uz lumen (20). U B II tipu operacije karcinom se javlja 4x češće nego u B I operaciji, što je posljedica refluksa žuči i pankreasnog soka u duodenalnom sadržaju (35).

3.6 Ménétrierova bolest

Ménétrierova bolest je rijetka stečena bolest želuca koja se najčešće javlja u muškaraca u srednjoj starosnoj dobi. Bolest je obično progresivna u odraslih, a rizik za razvoj maligne bolesti je 2-15 % (24).

3.7 Želučani ulkus

Povezanost želučanog ulkusa i razvoja želučanog karcinoma vjerojatno postoji zbog čestih rizičnih čimbenika (poglavito infekcije s *H. pylori*). Velikom kohortnom studijom kojom je praćeno 60000 švedskih pacijenata hospitaliziranih zbog želučanog ili duodenalnog ulkusa je utvrđeno da je rizik za razvoj karcinoma želuca veći za 1.8 x u osoba koje boluju od ulkusne bolesti (25).

4. KLASIFIKACIJA

Želučane karcinome je moguće klasificirati na mnoge načine, poglavito prema histološkim i makroskopskim karakteristikama. U dodatku, molekularni markeri bi mogli u budućnosti pridonijeti boljoj klasifikaciji tumora što bi direktno utjecalo na izbor terapije i posljedično preživljenje pacijenata.

4.1 Histološka klasifikacija

Razlike u histološkoj interpretaciji između japanskih patologa i patologa sa Zapada pridonosi većoj proprociji dijagnosticiranih pacijenata s ranih želučanim karcinomom u Japanaca. Centralni problem je karakterizacija displazije visokog stupnja i intramukoznog adenokarcinoma (26).

Patolozi zapadnih zemalja zahtijevaju da je za dijagnozu karcinoma potrebna invazija *lamine proprie*, a u Japanu se postavlja dijagnoza na temelju citoloških promjena, bez podatka o invaziji *lamine proprie*. Posljedično tome, lezije klasificirane kao displazije visokog stupnja na zapadu mogu biti klasificirane kao intramukozni karcinom u Japanu. U svrhu premošćivanja ove diskrepancije u klasifikacijama formulirana je "Bečka klasifikacija gastrointestinalnih epitelnih neoplazija" i "Internacionalna klasifikacija displazija iz Padove" (26).

Nezavisno, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je predložila klasifikaciju intraepitelnih želučanih neoplazija koristeći druge termine (negativno za displaziju, neodređene za displaziju, displazije niskog i visokog stupnja i karcinom) (27).

4.2 Klasifikacija po Laurenu

Histološki, želučani karcinomi su klasificirani kao intestinalni (dobro, umjereno i slabo diferencirani) ili difuzni subtipovi (28).

4.3 Makroskopska klasifikacija

Jedan od najčešćih sustava ove vrste klasifikacije je Borrmanov sustav, koji uključuje tipove I-IV za polipoidne, gljivolike, ulcerirane i difuzno infiltrirajuće karcinome (29).

4.4 Rani želučani karcinom

Rani želučani karcinom (engl. early gastric cancer) je definiran kao invazivni karcinom koji se nalazi u sluznici i/ili podsluznici, i u 15% je praćen metastazama u limfnim čvorovima. Pojavnost metastaza se ne vezuje uz veličinu tumora. Endoskopski izgled ranih želučanih karcinoma je vrlo raznolik, a često su locirani na manjoj krivini želuca. Mogu biti multifokalni, što znači lošiju prognozu (30).
Za rane želučane karcinome razvijene su specifične klasifikacije (31), a napredak se očekuje uvođenjem molekularne klasifikacije u kojoj će se koristiti nova saznanja o genetskim alteracijama u ranom želučanom karcinomu što će pridonijeti boljem klasificiranju karcinoma, izboru optimalne terapije i prognozi. U dodatku, biomarkeri kao microRNA bi se eventualno mogli koristiti za probir i ranu detekciju ranog karcinoma želuca, no istraživanja su još u tijeku (32).

5. STUPNJEVANJE

Postoje dva velika klasifikacijska sustava koja se trenutno koriste za stupnjevanje želučanih karcinoma. Japanska klasifikacija je temeljena na anatomskoj lokaciji, posebno zahvaćenih limfnih čvorova (33).

Drugi sustav, koji se češće koristi, su združeno razvili "American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) i „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC).

TNM klasifikacija (AJCC/UICC, tablica 1) se temelji na tumoru (T), limfnom čvoru (N) i metastazama (M). T je ovisan od dubini tumorske invazije, a ne o veličini same neoplazije. N se temelji na broju pozitivnih limfnih čvorova, za razliku od udaljenosti limfnih čvorova od primarnog tumora (kao što je to bio slučaj u TNM klasifikaciji korištenoj do 1997. godine). M0 označava bolest bez metastaza, a M1 bolest s metastazama.

Izdanje TNM klasifikacije iz 2010. godine sadrži brojne promjene u usporedbi s izdanjem iz 2002. godine:

- Tumori locirani u području ezofagogastričnog spoja (EGS) ili u kardiji želuca unutar 5 cm od EGS-a koji se šire u EGS ili jednjak (tzv. Siewert III EGS tumori) se klasificiraju koristeći TNM sustav za ezofagusne tumore. Tumori koji su unutar 5 cm od EGS-a i koje se ne šire u jednjak se klasificiraju kao želučani karcinomi.
- T kategorije su modificirane da korespondiraju s T kategorijama ezofagusnih karcinoma i karcinoma tankog i debelog crijeva.
- N kategorije su modificirane s N1 = 1 do 2 pozitivna čvora (u usporedbi s 1 do 6 čvorova iz 2002. godine); N2 = 3 do 6 pozitivnih čvorova (u usporedbi

sa 7 do 15 čvorova iz 2002. godine); N3 = 7 ili više pozitivnih čvorova (u usporedbi s >15 iz 2002. godine)

- Pozitivna peritonejska citologija je klasificirana kao M1 bolest (34).

***Tablica 1**. TNM – klasifikacija želučanog karcinoma*

Stadij	**Primarni tumor**	**Klasifikacija**	
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	NO	MO
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0 ili N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2 ili N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	svaki T	svaki N	M1

6. KLINIČKA SLIKA

Bolesnici oboljeli od želučanog karcinoma se javljaju sa slabim i nespecifičnim simptomima. U literaturi se ističe da su tipični bolesnici muškarci od 60.-84. godine života, pušači, koji imaju bolove u gornjem trbuhu (žličici) i koji gube na tjelesnoj masi. Manje učestali simptomi su mučnina, disfagija i melena. Rijetko se u primarnoj zdravstvenoj zaštiti vide Virchowljev čvor (prominentni lijevi supraklavikularni limfni čvor) i čvor sestre Mary Joseph (prominentni periumbilikalni čvor) (9).

7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza želučanog karcinoma ovisi o fazi bolesti u kojoj se bolesnik javlja. Simptomi ranog želučanog karcinoma su nespecifični. Bolesnici mogu biti asimptomatski, ali i imati simptome poput dispepsije, blage epigastrične boli, mučnine ili gubitka teka. U toj fazi treba promišljati o ulkusnoj bolesti, neulkusnoj dispepsiji, žučnim kamencima, leziji jetre razne etiologije, a u mlađih i na inkubaciju virusnog hepatitisa. Simptomi razvijene bolesti (alarmantni simptomi) su anemija i gubitak na tjelesnoj masi. Međutim, bolesnici prilikom dijagnoze nerijetko u stadiju razvijene bolesti uz simptome gastrointestinalnog sustava imaju i simptome organskih sustava zahvaćenih metastazama (35).

8. DIJAGNOZA

Svaka klinička obrada bolesnika počinje anamnezom i statusom. Želučani karcinom se nerijetko prezentira nespecifičnim simptomima i zbog toga je ponekad teško posumnjati na neoplaziju. Svakako da će svrstavanje bolesnika u skupinu visokorizičnih za razvoj želučanog karcinoma na temelju anamneze pomoći u daljnjoj obradi.

Fizikalni pregled je nespecifičan u ranoj fazi, moguća je slaba bolnost na pritisak u epigastriju. U uznapredovaloj bolesti treba tražiti simptome i znakove maligne bolesti kao što su umor, gubitak teka, gubljenje na tjelesnoj masi, ...

Laboratorijski nalazi su od male koristi u ranoj fazi bolesti, a u kasnijoj fazi mogu se naći simptomi/znakovi primarnog karcinoma ili metastaza.

Radiološki pregled gastroduodenuma u dvostrukom kontrastu još je uvijek prva pretraga u dijagnostičkom postupniku u nekim zapadnim zemljama zbog signifikantno niže cijene od endoskopskog pregleda. Tim pregledom se može otkriti uznapredovali karcinom u 60-70% slučajeva, ali se ne otkrivaju niti predmaligna stanja niti rani karcinom (35).

Ezofagogastroduodenoskopija je relativno sigurna pretraga kojom se može ostvariti video zapis lezije (fotografski zapis). Postojanje znakova i simptoma kod bolesnika koji upućuju na želučani karcinom jest indikacija za endoskopski pregled. Stupanj senzitivnosti i specifičnosti svakako ovisi o iskustvu endoskopičara.
Endoskopska pretraga s biopsijama svih sumnjivih lezija je metoda izbora za dijagnosticiranje ranog želučanog karcinom (engl. early gastric carcinoma. EGC).
Točnost endoskopskog pregleda u detekciji EGC je 90–96 % (36). Endoskopski

gledano, EGC se može prikazati kao suptilna polipoidna protruzija, površinski plak, diskoloracija sluznice, uleknuće ili čir. Detekcija malih i suptilnih lezija može biti teška i može promaknuti i iskusnom kliničaru. Stoga je potrebna pažljiva inspekcija cijele želučane sluznice s biopsijom svake sumnjive lezije.

Sistematična alfa numerična endoskopija (engl. systematic alphanumeric-coded endoscopy, SACE) je nova metoda koja poboljšava cjeloviti pregled gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Temelji se na sekvencijalnom, sistematičnom i preklapajućem foto-dokumentiranju,u kojem se koristi endoluminalna alfanumerička nomenklaturu koja se sastoji od 8 regija i 28 područja koja pokrivaju cijelu površinu gornjeg GI sustava. Za preciznu lokalizaciju normalnih ili abnormalnih područja, SACE koristi jednostavni koordinatni sustav temeljen na manipuliranju određenih prirodnih osi, stijenki i anatomskih endoluminalnih obilježja (37).

9. LIJEČENJE

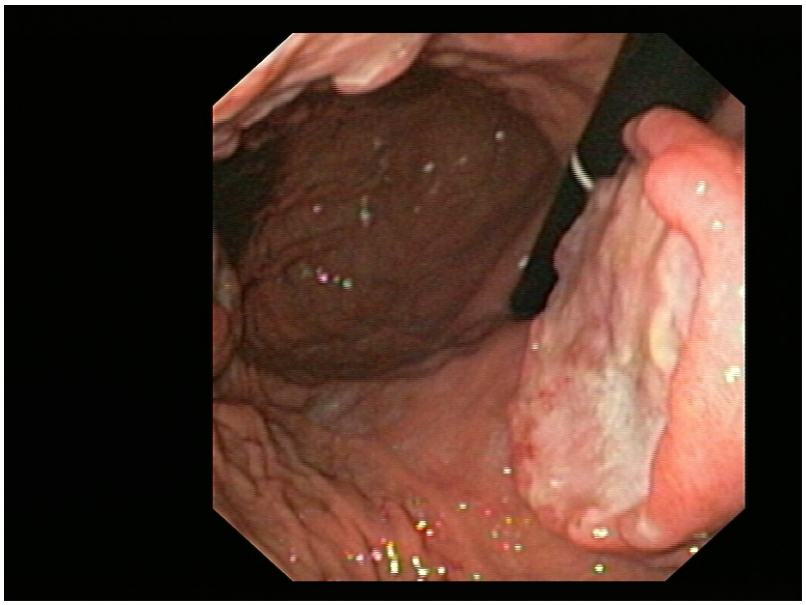
Kirurško liječenje je jedina kurabilna terapija, dok perioperativna i adjuvantna kemoterapija kao i kemoradijacija, mogu poboljšati ishod liječenja resektabilnog želučanog karcinoma ali uz proširenu disekciju limfnih čvorova. Nažalost, više od polovice pacijenata kojima je karcinom radikalno reseciran imaju recidiv lokalno ili s udaljenim metastazama. Stoga, srednje preživljenje rijetko prijeđe 12 mjeseci, a u metastatskoj bolesti, 5-godišnje preživljenje je manje od 10% (38).

9.1 Kirurško liječenje

Kirurško liječenje je oduvijek imalo ključnu ulogu u liječenju želučanog karcinoma. Posljednjih desetljeća, dvije nove metode su modernizirale liječenje, poglavito endoskopska resekcija i minimalno invazivne procedure.

Do nekoliko godina unatrag, rani želučani karcinom liječen je radikalnom endoskopskom resekcijom, bez potrebe za ekstenzivnom abdominalnom manipulacijom. No, horizontalna i vertikalna marginalna invazija i posebno rizik od zahvaćanja limfnih čvorova, primorali su liječnike na promjenu liječenja ranog želučanog karcinoma. Značajna poboljšanja u tehničkoj izvedbi pridonijela su reviziji algoritma (indikacija) liječenja. Trenutno, endoskopska submukozna disekcija (ESD), je indicirana u strogo određenim indikacijama. Uz pažljivo postoperativno praćenje, ESD se uz ove kriterije pokazala efektivnom metodom liječenja ranog želučanog karcinoma.

Laparoskopski pristup se počeo koristiti i uliječenju uznapredovalog želučanog karcinoma kod kojeg je bilo potrebno učiniti gastrektomiju s radikalnom limfadenektomijom. Iako su rezultati još uvijek kontroverzni, određena istraživanja su pokazala da je laparoskopski pristup jeftin, siguran i onkološki prihvatljiv. Nedavno, gastrektomija uz pomoć robota je pokazala potencijalne prednosti u odnosu na konvencionalnu laparoskopiju u sklopu limfadenektomije i vraćanja digestivne funkcije. Bez obzira na pristup (otvoreni ili laparoskopski), nema sumnje da je kirurško liječenje jedino potencijalno kurabilno liječenje za stadije od T1b do T4 želučanih karcinoma, i nakon izostanka uspjeha nakon endoskopske resekcije. Najvažnija područja rasprave su širina resekcije i uloga proširene limfadenektomije. Kada želučani karcinom zahvaća fundus i/ili tijelo želuca (slika 1), za većinu kirurga indicirana je gastrektomija jer proksimalne resekcije nose značajnu učestalost postoperativnih komplikacija. Kontroverze postoje i kod proširenosti resekcije i važnosti histološkog subtipa (intestinalni ili difuzni tip) u slučaju da se karcinom nalazi u antrumu.



***Slika 1**. egzulcerirani diskoidni karcinom na maloj krivini želuca (prikaz u inverziji), iz foto arhive prof.dr.sc. Branka Troskota*

Trenutno, mišljenje je struke da je subtotalna distalna resekcija izbor operacije za karcinom antruma (38).

Opseg disekcije limfnih čvorova je jedna od glavnih odrednica kirurškog liječenja želučanog karcinoma. Pokazalo se da je D2 disekcija limfnih čvorova (perigastrični limfni čvorovi i celijačni limfni čvorovi) bolja od D1 disekcije (samo perigastrični limfni čvorovi) jer D2 disekcija nosi manju učestalost lokoregionalnih recidiva bolesti i smrti uzrokovanih osnovnom bolešću, unatoč povećanoj učestalosti ranog morbiditeta i mortaliteta. Visoko specijalizirani centri trenutno provode modificirane (sačuvana slezena) D2 disekcije (9).

Znatan broj pacijenata se u zapadnim zemljama javlja s neresektabilnim karcinomom. U takvim slučajevima, uloga ne-kurativne želučane resekcije, osim u želučanoj opstrukciji I u nekontroliranom krvarenju, je kontroverzna. Resekcijom se smanjuju karcinom i komplikacije vezane uz karcinom, ali takav zahvat nosi značajni perioperativni mortalitet i morbiditet i može odgoditi početak liječenja kemoterapijom. S druge strane, jednostavna operativna eksploracija bez resekcije izlaže bolesnike teškim posljedicama daljnjeg napredovanja bolesti. Istraživanja u tijeku (velik uzorak, randomizirana, prospektivna) nisu pokazala definitivni dokaz koji bi išao u prilog određenom pristupu. Ipak, postoji dokaz da kemoterapija povećava stopu preživljenja i smanjuje incidenciju komplikacija povezanih s osnovnom bolešću.

Peritonejska karcinoza je najčešći tip recidiva kod uznapredovalog želučanog karcinoma, posebno u nediferenciranih karcinoma ili karcinoma koji su vrlo infiltrativni. Kada je moguće, kompletni citoreduktivni kirurški zahvat i hipertermična intraperitonelna kemoterapija su najbolje opcije za inače neizlječivu bolest.

Nedavno, u visokorizičnim želučanim karcinomima (serozna invazija i/ili slaba histološka diferencijacija) preporuča se analiza tekućine peritonealnom lavažom jer se smatra da je ključno ustanoviti slobodne tumorske stanice u abdominalnoj šupljini kako bi se moglo odrediti efektivnije liječenje. Ova obrada predstavlja novitet u zbrinjavanju želučanog karcinoma (38).

Metastaze u jetri predstavljaju značajan terapijski problem. Pokazalo se da je agresivan pristup pravi smjer liječenja u slučaju metastaza u jetri. Kurativna resekcija jetre u bolesti gdje su metastaze ograničene na jetru, posebno ako se radi o jednom žarištu manjem od 5 cm, nosi značajno bolje preživljenje od 5 godina i median preživljenja od bolesnika koji su liječeni samo kemoterapijom. Alternativa resekciji mogu biti već dugo vremena etablirane metode liječenja metastatskog tumora želuca u jetri. Radiofrekventna ablacija u jetrenim metastazama s promjerom lezije $\leqslant$3 cm ili za bolesnike nepodobne za opsežnu operaciju jetre. U slučaju multiplih jetrenih metastaza mogu se kroz jetrenu arteriju dopremiti visoke doze citotoksičnih lijekova s minimalnim sistemskim nuspojavama u svrhu kontrole veličine metastaza ili u svrhu njihove redukcije prije resekcije ili radiofrekventne ablacije (38).

9.2 Kemoterapija i/ili radioterapija

Iako su kompletna resekcija karcinoma i proširena disekcija limfnih čvorova jedina kurativna metoda za želučani karcinom, ipak dolazi do visokog postotka lokoregionalnih kao i udaljenih recidiva bolesti. Mjesto recidiva bolesti je lokoregionalno u 19–42 %,peritonealno u 21–72 % i udaljeno u 18–42 % slučajeva.

Preživljenje se može povećati primjenom kemoterapije ili kemoradioterapije uz kirurški zahvat, a izgleda da nema koristi od samo adjuvantne radioterapije (38).

9.3 Neoadjuvantno liječenje

Neoadjuvantno liječenje je predoperativno liječenje za PHD verificirani želučani karcinom Tim liječenjem se postiže sniženje stadija tumora, olakšava kirurški zahvat, a ima i brz učinak na simptome izazvane tumorom i bolje se podnosi nego poslijeoperativna terapija. Razna istraživanja su pokazala koristi takve vrste liječenja u vidu povećanja 5 – godišnjeg preživljenja i smanjena učestalosti postoperativnog pojavljivanja metastaza. Ističe se MAGIC randomizirano istraživanje (engl. Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) s 503 pacijenata oboljelih od želučanog karcinoma lociranog na gastro-ezofagusnom spoju ili tijelu želuca. Predoperativni ciklusi kemoterapije su uključivali epirubicin, cisplatinu, 5-fluorouracil. Kemoterapijom se postiglo značajno veće 5-godišnje preživljenje u odnosu na samo kirurški zahvat (36% *v* 23%; P=0.009). Ovaj način liječenja je postao standardan u nekim zapadnim zemljama, a provodi se I Hrvatskoj. Predoperativno liječenje samo radioterapijom (kao i kemoradioterapijom) je kontroverzno. Istraživanja su pokazala određene koristi, no nije bilo statistički značajnog dokaza dugoročne učinkovitosti u smislu poboljšanja sveukupne opće slike bolesti, te je potrebne aktualno znanje potkrijepiti dodatnim istraživanjima (9,35, 38).

9.4 Adjuvantno liječenje

Različiti ishodi liječenja adjuvantnom kemoterapijom se mogu objasniti velikom heterogenošću uključenih pacijenata, različitim postavkama istraživanja, različitom kirurškom tehnikom i različitim kombinacijama kemoterapije.

Potvrđeno je da je bolji ishod liječenja adjuvantnom kemoterapijom u usporedbi samo s kirurškim liječenjem.

Trenutno, nema sumnje da postoji korist glede preživljenja u liječenju adjuvantnom kemoterapijom u radikalno reseciranih karcinoma stadija ≥ T2 ili N+ prema europskim i SAD smjernicama. Unatoč tome, potrebna su daljnja istraživanja da si se otkrilo koje kombinacije su optimalne i za zapadnu i za istočnu populaciju.

Zbog učestale pojave lokalnog recidiva kod želučanog karcinoma uspoređivali su se rezultati liječenja kemoradioterapijom, kemoterapijom i samo kirurškim zahvatom. Jedno od bitnijih istraživanja jest INT 0116, 3. faza, gdje se nedavno nakon 10-godišnjeg praćenja utvrdila prednost u skupini liječenoj kemoradioterapijom. Lokalni recidiv bolesti se dogodio u 29 % pacijenata liječenih samo kirurškim zahvatom i u 19 % pacijenata liječenih kemoradioterapijom. No, takav postupak je praćen visokom toksičnošću za okolna tkiva. Europske smjernice potiču liječenje kemoradioterapijom kod pacijenata s visokim rizikom lokalnog recidiv (stadij T2 s histopatološkim rizičnim faktorima, T3-4, N+) i u pacijenata kojima nije učinjena primjerena limfadenektomija (<D2), kao i pacijenata koji spadaju u R1 poslije kirurškog zahvata. Planiranje radioterapije zahtjeva iskustvo i kvalitetu samih uređaja.U modernom liječenju radioterapijom koristi se 3D-CRT ili IMRT uređaji koji uvelike smanjuju lokalnu toksičnost (38).

9.5 Liječenje metastatskog želučanog karcinoma

U zapadnim zemljama oko dvije trećine pacijenata oboljelih od karcinoma želuca imaju lokalno uznapredovalu bolest ili metastatsku bolest. Mnoga istraživanja i metaanalize su pokazala učinkovitost kemoterapije u usporedbi s najboljim dostupnim suportivnim liječenjem. Koriste se razne kombinacije kemoterapeutika ovisno o zemlji, smjernicama i bolesniku. Najraširenij lijekovi su cisplatin-5-fluorouracil ili kapecitabin. Koriste se i trastuzumab kao 1. izbor kemoterapeutika u pacijenata kojima imaju pretjeranu ekspresiju HER2 receptora.
Genomske tehnologije omogućuju detaljno genomsko profiliranje karcinoma i u skladu s time mogu se racionalnije odabrati algoritmi liječenja. Spomenuta tehnologija usmjerava liječenje želučanog karcinoma (i ostalih karcinoma) prema osobi, odnosno individualizirano liječenje (38,39).

10. PROBIR I PREVENCIJA

Za adekvatni probir pacijenata s ranim želučanim karcinomom potrebno je izdvojiti populaciju s visokim rizikom za razvoj bolesti. U takvu populaciju se ubrajaju sredovječni muškarci, pušači, s pozitivnom anamnezom infekcije s *H. pylori* ili predmalignim lezijama, primjerice Barretovim jednjakom. Ipak, apsolutni rizik također podrazumijeva incidenciju karcinoma. Program probira za želučani karcinom nije isplativ u populaciji s visokim rizikom, a malom incidencijom bolesti. Drugim riječima, probir je isplativ u populaciji s visokim rizikom i visokom incidencijom karcinom, kao što su Japan i Čile. U takvim regijama se provodi evaluacija antitijela u serološkim probir pretragama koje koriste pepsinogene, gastrin -17 i anti-H pylori (ili anti-Cag-A, ili oboje), uz fotofluorografiju i endoskopiju. U testnoj fazi je i „test izdisaja“ temeljen na nanomaterijalu. Istraživanje je pokazalo da test ima senzitivnost od 89% i specifičnost od 90% u razlikovanju želučanog karcinoma od benigne želučane bolesti.

Primarna prevencija. Eradikacija *H. pylori* smanjuje incidenciju želučanog karcinoma. Metaanaliza slučaj-kontrola istraživanja (14442 slučajeva i 73918 kontrola) je pokazala da osobe koje su probale pušiti su imale 43% veći rizik za razvoj želučanog karcinoma od osoba koje nisu nikad pušile. Aktivni pušači su imali 57 % veći rizik za razvoj karcinoma. Rezultati sugeriraju da je uloženi trud za prevenciju pušenja opravdan i da bi prestanak pušenja smanjio incidenciju želučanog karcinoma.

Sekundarna prevencija. Randomizirana studija od 544 pacijenata je pokazala da eradikacija *H. pylori* (terapija lansoprazolom, amoksicilinom i klaritromicinom) poslije

endoskopske resekcije ranog želučanog karcinoma smanjuje rizik za recidiv spomenute bolesti (9).

11. ZAKLJUČAK

Želučani karcinom je jedan od najčešćih karcinoma u svijetu i Hrvatskoj. Ubraja se u najsmrtonosnije karcinome zbog samih karakteristika neoplazije, ali i dijagnosticiranja u poodmaklom stadiju. Nova saznanja o karcinomu želuca ukazuju da je to područje onkologije koje se brzo mijenja. Svakako se tu ističe pomak u genetskom istraživanju tumora koji bi vrlo brzo mogao potpuno promijeniti liječničku obradu od dijagnoze do liječenja usmjerenog prema bolesniku. Trenutno je gastroskopija zlatni standard dijagnoze želučanog karcinoma, a terapija ovisi o bolesniku i raširenosti bolesti. Najčešće korišteni terapijski modaliteti jesu kirurško liječenje kao jedina kurabilna metoda, neoadjuvantno, adjuvantno i simptomatsko liječenje.

12. ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru, prof.dr.sc. Branku Troskotu na savjetima i uvijek brzoj i stručnoj pomoći pruženoj tijekom izrade ovog rada. Također, zahvaljujem se članovima povjerenstva, prof.dr.sc. Nevenu Ljubičiću i doc.dr.sc. Marku Jakopoviću.

Zahvaljujem se roditeljima Lidiji i Damiru, kao i sestri Tihani na podršci tijekom cjelokupnog školovanja, a pogotovo tijekom studiranja na Medicinskom fakultetu.

13. LITERATURA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69.
2. Cancer Research UK, http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/incidence/#Common, May 2014.
3. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo - Registar za rak 2011.
4. Patru CL, Surlin V, Gerorgescu I, Patru E. Current issues in gastric cancer epidemiology. Rev Med Chir Soc Med Nat lasi 2013; 117(1):199-204
5. Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. Methods Mol Biol 2012;863:411-35.
6. Kelley J, Duggan J. Gastric cancer epidemiology and risk factors. Journal of Clinical Epidemiology 2003; 1-9
7. Langman MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. Gastric carcinogenesis 1988; str.81
8. Edgren G, Hjalqrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. Am J Epidemiol 2010;172(11):1280
9. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, Mughal M. The diagnosis and management of gastric cancer. BMJ 2013;347:f6367
10. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayeddi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2014; 20;348:g3174

11. Wu X, Zeng Z, Chen B, et al. Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer. Int J Cancer 2009; 127(1):86-92
12. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosom. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994. J Clin Oncol. 2004;22:2069.
13. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes Control 2008;19(7):689-701
13. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, Wang CB, Chen YJ, Lin JT i sur. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. J Clin Oncol 2010;28(18):2952
14. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2009;45(16):2867
15. Turati F, Tramacere I, LA vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Ann Oncol 2013;24(3):609.
16. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Mol Pathol 2000;53(5):255
17. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. Gut 1998; 43
18. Sipponen P, Graham DY.Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol. 2007;42(1):2.

19. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. Gut 1985;26(12):1319.
20. Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics, Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000.
21. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. Am J Gastroenterol. 2009;104(6):1524.
22. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: a critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. Hum Pathol. 1994;25(10):994.
23. Fiebbe SS, Rickert RR. Hyperplastic Gastropathy. Analysis of 50 selected cases from 1955-1980 Am J Gastroenterol 1981;76(4):321.
24. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med. 1996;335(4):242.
25. Schlemper RJ, Ridell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000;47(2):251.
26. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, et al. Tumours of the stomach. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, Hamilton R, Aalthonen L (Eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2000. p.48.
27. Lauren P .The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31.
28. Minqiang P, Pintong H, Shiyan L, Jian C, Shumei W, Ying Z. Double contrast-

enhanced ultrasonography in preoperative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology Sci Rep. 2013; 3: 3338.

30. Bing H, Nassim El H, Scott S, Nancy L, Robert B, Aurelia ME. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol 2012; 3(3): 251-261

31. Japanese Gastric Cancer Association , Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition - Gastric Cancer. 1998;1(1):10

32. Zhu C, Ren C, Han J, et al. A five-microRNA panel in plasma was identified as potential biomarker for early detection of gastric cancer. Br J Cancer 2014;110(9):2291.

33. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th, Japanese Research Society for Gastric Cancer (Ed), Kanahara Shuppan, Tokyo 1993.

34. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117.

35. Troskot B, Gamulin M. Želučani adenokarcinom. Medicus 2006. Vol.15, No.1..73-87

36. Ballantyne KC, Morris DL, Jones JA, Gregson RH, Hardcastle JD. Accuracy of identification of early gastric cancer. Br J Surg 1987;74(7):618

37. Emura F, Gralnek I, Baron TH. Improving early detection of gastric cancer: a

novel systematic alphanumeric-coded endoscopic approach. Rev Gastroenterol Peru 2013 ;33(1):52-8.

38. Orditura M, Galizia G, Sforza V, et al. Treatment of gastric cancer. World J Gastroenterol 2014; 20(7): 1635-1649

39. Sun Min Lim, Jae Yun Lim, Jae Yong Cho. Targeted therapy in gastric cancer: Personalizing cancer treatment based on patient genome. World J Gastroenterol 2014; 20(8): 2042-2050

14. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Bjelovaru 23. travnja 1988. godine. Osnovnu školu pohađao sam u Šandrovcu i Velikom Trojstvu. Nakon mature 2007. godine u Gimnaziji Bjelovar u Bjelovaru upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.