

Principi kiruškog liječenja karcinoma želuca

Miloš, Stella

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:689977>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

STELLA MILOŠ

Principi kirurškog liječenja karcinoma želuca

Diplomski rad

Znak fakulteta
Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u KB Dubrava, pod vodstvom doc. dr. sc. Matije Horžića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014.

KRATICE

HP – *Helicobacter pylori*

COX-2 – ciklooksigenaza 2

WHO – World Health Organisation

PGE2 – prostaglandin E2

iNOS - inducibilna dušik oksid sintetaza

NO – dušikov oksid

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

GIST – gastrointestinalni stromalni tumor

CCK – kolecistokinin

IF – intrinsic factor, unutarnji čimbenik

ESD – endoskopska submukozna disekcija

EMR – endoskopska submukozna resekcija

LLND – laparoscopic lymph node dissection

PDT – fotodinamska terapija

ACS - American College of Surgeons

EGF – epidermal growth factor

VEGF - vascular endothelial growth factor

1. SAŽETAK

Pincipi kirurškog liječenja karcinoma želuca

Stella Miloš

Posljednjih nekoliko desetljeća zabilježen je pad incidencije karcinoma želuca. Usprkos njegovu padu stopa mortaliteta ostaje nepromijenjena. Karcinom želuca ostaje među vodećim uzrocima smrtnosti od karcinoma. U Hrvatskoj se rak želuca nalazi na trećem mjestu dok je u pojedinim dijelovima svijeta poput Japana, Istočne Azije, Južne Amerike te Istočne Europe, njegova incidencija vrlo visoka. Muškarci su znatno češće zahvaćeni ovom bolešću te oboljenje nastupa nakon 50-te godine života.

Neki od čimbenika rizika koji pogoduju nastanku bolesti su stanja poput kroničnog gastritisa, želučanih polipa, pušenje, pozitivina obiteljska anamneza, prehrana soljenom, dimljenom te konzerviranom hranom koja je siromašna svježim povrćem i voćem. Većina karcinoma želuca pojavljuje se sporadično, dok ih svega 10% ima obiteljsku podlogu. U procesu karcinogeneze iznimno važnu ulogu nosi infekcija *H. pylori*.

Adenokarcinomi čine najčešći oblik karcinoma želuca. Laurenova klasifikacija intestinalnog i difuznog tipa karcinoma do danas ostaje najčešće upotrebljavanom histološkom klasifikacijom.

Karcinom želuca je često asimptomatski u najranijim fazama bolesti. Naime, čak 90% pacijenata se prezentira tijekom uznapredovale bolesti s proširenim metastazama kada su mogućnosti izlječenja veoma slabe. Neki od simptoma su anoreksija, gubitak težine i bol u trbuhu. Mučnina, povraćanje i osjećaj rane sitosti nastupaju kod velikih tumora koji opstruiraju lumen. Ulcerirani tumori uzrokuju krvarenje koje se manifestira kao hematemeza, melena ili hemoragija iz gornjeg intestinalnog trakta.

Najvažnije mjesto u dijagnostici nosi endoskopija, a od ostalih pretraga ističu se CT, MR te radiološke kontrastne metode.

Prije započinjanja terapije potrebno je odrediti stadij tumora prema TNM (tumor, limfni čvor, metastaze) klasifikaciji. Kirurška metoda izbora ovisna je o veličini, lokaciji i mogućnosti postizanja čistih rubova bez mikroskopskih znakova bolesti. Svaka kurativna resekcija uz kiruršku resekciju, gastrektomiju ili subtotalnu resekciju, uključuje pridruženu limfadenektomiju. Postoje različita mišljenja o opsegu limfadenektomije. Današnji standard predstavlja disekcija druge etaže limfnih čvorova, iako se poimanje druge etaže razlikuje u japanskoj i zapadnoeuropskoj, odnosno američkoj literaturi. Osim kirurške terapije postoji i adjuvantna terapija poput kemoterapije, radioterapije, kemoradioterapije ili imunoterapije, s ciljem produženja preživljenja. Ukoliko je bolest uznapredovala te se ne može radikalno kirurški liječiti važnu ulogu ima i palijacijska terapija s ciljem poboljšanja kvalitete života i smanjenja boli.

Prognoza ovog tumora u zapadnoeuropskim zemljama i SAD-u prilično je loša zbog kasnog otkrivanja bolesti.

Ključne riječi: karcinom želuca, kirurgija, gastrektomija, limfadenektomija,

2. SUMMARY

Principles of surgical treatment of gastric cancer

Stella Miloš

Over the past few decades, incidence of gastric cancer slowly decreases, but unfortunately its mortality rates have remained relatively unchanged. Gastric cancer continues to be one of the leading causes of cancer related death. In Croatia, gastric cancer is the third most common malignancy, while worldwide incidence is highest in Japan, Eastern Asia, South America, and Eastern Europe. Stomach cancer is more common in men than in women and rates in people over the age of 50.

The risk factors linked to stomach cancer include conditions such as chronic gastritis, stomach polyps, smoking, positive family history, diet with lot of salted, smoked and canned food, poor with fresh vegetables and fruits. Most gastric cancers occur sporadically, whereas 10% has an inherited familial component. An important development in the epidemiology of gastric carcinoma has been the recognition of the association with *Helicobacter pylori* infection.

The most common type of stomach cancer is adenocarcinoma. The Lauren classification divides gastric cancer into 2 major histologic types: intestinal or diffuse and nowadays stays most commonly used histological classification.

Gastric carcinoma often remains asymptomatic while it is surgically curable. Consequently, 90% of patients with gastric cancer present with locally advanced or metastatic tumors that have poor rates of resectability. Patients may present with anorexia, weight loss and abdominal pain. Nausea, vomiting, and early satiety may occur with bulky tumors that obstruct the gastrointestinal lumen. Ulcerated tumors may cause bleeding that manifest as hematemesis, melena, or massive upper gastrointestinal hemorrhage.

Endoscopy is regarded as the most sensitive and specific diagnostic method, although the CT, MRI and radiographic contrast examinations are also being used.

Before gastric cancer therapy, staging must be defined by TNM (tumor, node, metastasis) classification. Choice of surgical procedure in resectable stomach cancer is dictated by size, location, and ability to achieve surgical margins free of microscopic disease. In general, curative therapy involves surgical resection, most commonly a total or subtotal gastrectomy, with an accompanying lymphadenectomy. Extended or limited lymphadenectomy remains the procedure of choice in specialized centers, although D2 dissection remains recommended standard. Patients with lymph node involvement, which is statistically a significant predictor of survival, can be treated with adjuvant therapy such as chemotherapy, chemoradiotherapy, radiation, or immunotherapy, in hope to improve results. If there is presence of ascites as a result of massive metastasis patient is declared inoperable. Those patients are given palliative therapy to improve the quality of life and release the pain.

The prognosis of stomach cancer is generally poor, due to the fact the tumour has often metastasised by the time of discovery.

Key words: gastric cancer, surgery, gastrectomy, lymphadenectomy

3. Uvod

3.1. Incidencija i mortalitet

3.2. Etiologija i patogeneza karcinoma želuca

3.2.1. *Helicobacter pylori* kao uzročnik karcinoma želuca

3.3. Patologija i klasifikacija karcinoma želuca

3.3.1. Klasifikacija karcinoma želuca prema TNM sustavu

3.3.2. Japanska klasifikacija karcinoma želuca

3.4. Građa i funkcija želuca

3.4.1. Kirurška anatomija

3.4.2. Histologija

3.4.3. Fiziologija

3.5. Klinička slika karcinoma želuca

3.6. Dijagnostika karcinoma želuca

4. Kirurško liječenje

4.1. Radikalno kirurško liječenje

4.2. Limfadenektomija

4.2.1. Sentinel limfni čvorovi

4.3. Rani karcinom želuca

4.4. Palijacijsko liječenje

4.5. Adjuvantna terapija u liječenju karcinoma želuca

4.6. HIPEC

4.7 Komplikacije i posljedice kirurškog liječenja

5. Zaključak

6. Zahvale

7. Literatura

8. Životopis

3. UVOD

3.1. Incidencija i mortalitet

Prema učestalosti karcinom želuca zauzima značajno četvrto mjesto u incidenciji malignih bolesti u svijetu. Ujedno je, i drugi najveći uzrok smrti od karcinoma na svjetskoj razini. Gotovo polovica svjetske incidencije nalazi se u istočnoj Aziji, Kina (1). Najveća incidencija adenokarcinoma želuca u svijetu nalazi se u Japanu (69,2 novih slučajeva na 100 000 muškaraca i 28,6 nova slučaja na 100 000 žena) (2). Najniža incidencija karcinoma želuca nalazi se u Sjevernoj Americi (<3,7 slučaja na 100 000 stanovnika), slijede ju zapadna Europa, Australija i Novi Zeland (2). Nažalost, unatoč napretku u dijagnostici i liječenju, petogodišnje preživljenje izvan Japana još uvijek iznosi svega 20%.

Karcinom se rijetko pojavljuje prije 40-te godine života. S povećanjem dobi povećava se i incidencija. Vršak incidencije nalazi se u 7. i 8. desetljeću života. Svaka ranija pojava karcinoma uglavnom je povezana s genetskom predispozicijom i javlja se u sklopu sindroma, poput Gardnerovog. Češće se javlja u muškaraca, uz omjer incidencije 2:1 u populaciji visokog rizika te 3:1 u populaciji niskog rizika. U starosti se incidencija prema spolovima izjednačuje.

Epidemiološke studije su pokazale razlike, osim po spolu, dobi, geografskom području i prema anatomske lokalizaciji te histološkom tipu karcinoma. Poznato je da se incidencija i mortalitet proksimalnog i distalnog želuca razlikuju. Unatoč smanjenju ukupne incidencije karcinoma želuca, incidencija karcinoma u proksimalnom dijelu fundusa i kardije je u porastu. To su ujedno karcinomi sa lošijom prognozom, i većom učestalošću među muškom populacijom u razvijenim zemljama Zapada (3). Smatra se da karcinom u proksimalnom dijelu želuca predstavlja drugačiji biološki entitet u odnosu na onaj smješten u distalnom dijelu. Često se povezuje s adenokarcinomom jednjaka, s kojim pokazuje sličnost s obzirom na rasu, socijalni status i spol zahvaćene populacije. Karcinomi želučane kardije pet puta su učestaliji u muškaraca te dva puta češće zahvaćaju bijelu rasu. Ovi karcinomi imaju znatno slabiju prognozu, manje petogodišnje preživljenje i veći postoperacijski mortalitet u odnosu na one koji zahvaćaju distalne dijelove želuca.

Razlike u incidenciji postoje s obzirom i na histološki nalaz karcinoma. Danas se još uvijek koristimo Laurenovom klasifikacijom karcinoma iz 1965. godine na intestinalni, dobro diferencirani (50% slučajeva), difuzni, nediferencirani (33% slučajeva) i miješani, neklasificirani tip (17% slučajeva).

Intestinalni tip češći je kod crne rase, muškaraca i starijih osoba. Lokaliziran je u području srednjeg i distalnog dijela želuca i dovodi se u vezu s gastritisom korpusa, želučanom atrofijom i intestinalnom metaplazijom (4). Geografski je rasprostranjen u područjima visoke incidencije karcinoma. Za razliku od intestinalnog tipa, difuzni ima jednaku raspodjelu s obzirom na spol i geografska područja, učestaliji je u mlađoj populaciji i dovodi se u vezu s gastritisom cijelog želuca bez atrofije i karcinomom kardije, koji je po svojoj prirodi agresivniji te ima lošiju prognozu(4). Kad govorimo o smanjenju incidencije karcinoma želuca to se pretežno odnosi na intestinalni tip. Pad je njegove incidencije s jednakom učestalošću zabilježen, kako u visokim, tako i među nisko rizičnim skupinama. Incidencija difuznog tipa stalno je u porastu u obje skupine.

Osim pada incidencije, zabilježen je i pad mortaliteta. Značajnu ulogu u padu mortaliteta imaju programi probira, osobito u područjima visokog rizika. Japan danas provodi masovne screening programe, što dovodi do otkivanja karcinoma u najranijim stadijima i time pada stope mortaliteta za više od 50% u usporedbi s ranim 70-im prošlog stoljeća (2). Mortalitet uvelike ovisi i o dubini zahvaćanja stijenke u trenutku dijagnoze. Nasuprot tome, u zemljama sa niskom incidencijom, gdje se ne provode probiri, poput SAD-a, petogodišnje preživljenje iznosi svega 20%, zbog otkrivanja tumora u kasnijim stadijima. U europskim zemljama se stope petogodišnjeg preživljenja kreću između 10% i 20% (5).

Kao poseban entitet izdvaja se *linitis plastica*, poznat kao Brintonova bolest ili „leather bottle stomach“ zbog debelog čvrstog želučanog zida koji nastaje kao posljedica difuzne infiltracije tumorskih stanica. Riječ je o morfološkoj varijanti difuznog karcinoma želuca, koji čini svega 5% svih karcinoma želuca. Ovaj se tip karcinoma ne povezuje s infekcijom *H. pylori* kao ni s kroničnim gastritisom, a češći je u područjima visokog rizika. Predpostavlja se da je za njegov nastanak zaslužna mutacija E-kadherina koja se pronalazi i u difuznom karcinomu želuca. Sluznica zadržava normalan izgled dok je širenje tumora izraženo submukozno i kroz mišićni sloj stijenke želuca. Ovaj podtip karcinoma ima izuzetno lošu prognozu te u histološkom nalazu prevladavaju atipične tumorske stanice. Jedan od zanimljivih podataka je da smrt Napoleona Bonaparte vežemo uz linitis plasticu, a ne uz otrovanje arsenom.

U Hrvatskoj se incidencija karcinoma želuca u posljednjem desetljeću kreće oko 1200 slučajeva godišnje, od čega ih godišnje umire 900 – 1000. Prema posljednjim statističkim podacima iz 2003. godine incidencija karcinoma želuca iznosila je 34.2/100 000 za muškarce te 19.3/100 000 za žene, s najvećom pojavnosću između 80. i 84. godine života (6).

3.2. Etiologija i patogeneza karcinoma želuca

Etiologija karcinoma želuca, kao i niza drugih malignoma, još uvijek nam ostaje nepoznata. Karcinom želuca bio je vodeći uzrok smrti od malignih oboljenja početkom 20. stoljeća. Epidemiološkim istraživanjima je dokazano da je njegova incidencija u konstantnom padu od 1930. godine. Smatra se da su padu incidencije ovog karcinoma doprinijela bolja kvaliteta života, zdravija prehrana, kvalitetnija dijagnostika te rano započeto liječenje.

Zbog velikih razlika incidencije karcinoma po kontinentima nameće se pretpostavka da je okoliš iznimno važan čimbenik njegovog nastajanja. Danas je dokazano smanjenje rizika i u populacijama koje migriraju iz područja s visokom incidencijom, poput Japana, u područje niske incidencije SAD-a (7). Okoliš je tijekom ranog života važan čimbenik koji predstavlja značajan rizik za kasniju pojavu karcinoma. Incidencija karcinoma obrnuto je proporcionalna sa socioekonomskim statusom, izuzev Japan gdje socioekonomski status ne igra važnu ulogu.

Neki od najčešćih rizičnih čimbenika su konzumiranje soljene, sušene i dimljene hrane, nedovoljno konzumiranje voća i povrća te unos nitrata, nitrita i sekundarnih amina (8). Smatra se da je hrana izvor karcinogenih N- nitrozo spojeva te da pogoduje nastanku atrofičnog gastritisa (9). Sol zauzima važno mjesto kokarcinogena, jer pridonosi razvoju kroničnog gastritisa te povećava mutagenost hrane koja sadrži nitrate i nitrite što je potvrđeno i studijom koja je otkrila snažnu vezu između povećanog unosa soli, *Helicobacter pylori* infekcije, atrofičnog gastritisa i karcinoma želuca (10). Atrofični gastritis narušava anatomiju i fiziologiju samog želuca i time potiče metaplaziju i displaziju stanica koje se tom preobrazbom pokušavaju adaptirati novonastalim uvjetima. Correa i sur.

su predložili multifaktorski model patogeneze intestinalnog tipa karcinoma želuca (11). Riječ je o kontinuiranoj progresiji koja započinje površinskim gastritisom koji progresijom postepeno napreduje do kroničnog neatrofičnog gastritisa, iz kojeg slijedi kronični multifokalni atrofični gastritis uz razvoj intestinalne metaplazije, displazije i naposljetku karcinoma.

Osim rizičnih čimbenika koje povezujemo s karcinomom želuca otkriveni su i čimbenici koji imaju zaštitnu ulogu. Dokazano je da redovita konzumacija voća i povrća kao i visok unos vitamina skupine A i C te kalcija smanjuje rizik ovog karcinoma značajnih 30-50% (12). Infekcija HP smanjuje lokalnu koncentraciju vitamina C (13).

Ne smijemo zaboraviti naslijeđe i gensku ulogu u nastanku karcinoma želuca. Značajnih 8-10% karcinoma povezano je s mutacijom gena, pri čemu se ističu p53 (Li-Fraumenov sindrom) i BRCA2 (14). Mutacija gena CDH1 na kromosomu 16q22, koji je odgovoran za ekspresiju E-kadherina (stanična adhezijska molekula), povezana je s autosomno-dominantnom predispozicijom za razvoj difuznog karcinoma želuca. Penetrantnost CDH1 gena je 70%, stoga se preporuča profilaktička gastrektomija u slučaju identifikacije ovog gena ili kontrolna gastroskopija svakih 6 mj. (15).

Polipi želuca također zauzimaju važno mjesto u patogenezi ove bolesti. Najčešće ih nalazimo kao slučajan endoskopski nalaz (2-3% slučajeva). Premda se polipi ne ubrajaju u neoplazme, zauzimaju važno mjesto u patogenezi karcinoma želuca. Najčešće je riječ o hiperplastičnim polipima koji čine i do 75% polipa probavnog sustava. Obično su manji od 1,5 cm te nastaju sekundarno nakon infekcije HP na sluznici kroničnog atrofičnog gastritisa. Premda ovi polipi nisu maligni u njima se mogu razviti displastične promjene. Zbog razvoja adenokarcinoma u 2% hiperplastičnih polipa, njihov je nalaz indikacija za polipektomiju i naknadnu histološku analizu. Druga vrsta polipa su adenomatozni, koji za razliku od hiperplastičnih, pokazuju određeni stupanj malignosti. Mogu se prezentirati kao tubularni, tubulovilozni ili vilozni. Povećavaju rizik i do 21% za razvoj adenokarcinoma želuca, osobito polipi vilozne građe. Osim histološke građe polipa, važna je i njegova veličina. U polipima većim od 4 cm, možemo naći adenokarcinom i u 40% slučajeva.

Od ostalih čimbenika rizika spomenut ću pušenje koje je rizik za nastanak proksimalnog karcinoma, pretilost, bifosfonate (dokazano je da lijekovi za osteoporozu povećavaju rizik od karcinoma jednjaka i želuca), kronični gastritis, ulkus želuca, prethodne operacije na želucu te kroničnu infekciju Epstein-Barrovim virusom i *Helicobacter pylori* bakterijom kojoj ću posvetiti posebno poglavlje.

3.2.1. *Helicobacter pylori* kao uzročnik karcinoma želuca

Helicobacter pylori je gram negativna, spiralna, mikroaerofilna bakterija, identificirana 1982. godine. Infekcija ovom bakterijom, najvjerojatnije započinje još u ranom djetinjstvu vjerojatno fekooralnim putem. Ukoliko se ne liječi, zaražena osoba postaje doživotni nosilac. Prevalencija zaraze je viša u područjima loših socioekonomskih uvjeta.

Infekciju ovom bakterijom povezujemo s nizom bolesti probavnog sustava poput aktivnog kroničnog gastritisa, želučanih i duodenalnih ulkusa, tumora, MALT limfoma i naposljetku karcinomom želuca kao krajnjim rezultatom infekcije. International Agency for Research on Cancer (IARC) i WHO klasificirala je HP kao tip I, definitivni karcinogen u ljudi, nakon što je dokazala povezanost kronične infekcije ovom bakterijom i karcinoma želuca 1994. godine (16). IARC je procjenila da je značajnih 47% karcinoma želuca u zemljama u razvoju nastalo kao posljedica infekcije ovom bakterijom kao i 36% karcinoma u razvijenim zemljama. Također, u 65 – 80% karcinoma možemo dokazati infekciju HP, što je čini vjerojatnim uzročnikom ove maligne bolesti. Međutim, samo će 1% inficiranih uistinu razviti karcinom (17). Infekciju češće dovodimo u vezu s tumorom smještenim u distalnom dijelu želuca nego u proksimalnom, ali nije nađena razlika između histoloških podtipova.

HP je uzročnik nekoliko tipova gastritisa. Prije svega običnog, benignog gastritisa, koji je najčešći fenotip upale želučane sluznice. Tip gastritisa praćen je duodenalnim ulkusom, a pojavljuje se u otprilike 15% inficiranih. Fenotip karcinoma želuca razvija u svega 1% inficiranih. Ulkus je ovdje smješten u prepiloričkom području, a gastritis koji mu prethodi lokaliziran je u području korpusa želuca. Dovodi do multifokalne atrofije sluznice s posljedičnom hipoklorhidrijom te intestinalnom metaplazijom.

Infekcija HP ne mora biti uočljiva, štoviše većina zaraženih ostaje asimptomatska. U nastanku maligne bolesti značajnu ulogu igraju faktori virulencije. Unipolarna flagela joj omogućuje prodiranje iz lumena želuca, čime izbjegava nizak pH, i njezino prodiranje u mukozu. Neutralizaciji želučanog pH pomaže i enzim ureaza koji ova bakterija producira. Značajnu ulogu imaju i čimbenici virulencije kodirani skupinom gena *cag* (cytotoxine-associated gene pathogenicity island). CagA protein (eng. cytotoxin-associated gene A), se smatra najvažnijim faktorom virulencije te se rizik od karcinoma povećava kod infekcije ovim sojem (18). Jedan od vjerojatnih mehanizama u patogenezi karcinoma je da infekcija CagA+HP sojem podiže ekspresiju gastrina i COX-2. Kronična ekspresija COX-2 praćena je jakim otpuštanjem prostaglandina poput PGE2 koji pridonosi progresiji kronične upale i rastu

tumora. COX-2 je dokazani mutagen koji inhibira apoptozu i povećava invazivnost tumorskih stanica (19). Hipergastrinemija koja prati razvoj karcinoma udružena je s visokim razinama čimbenika rasta, COX-2- prostagladin sustavom kao i antiapoptotskim proteinima survivinom te Bcl-2 što pogoduje proliferaciji mutiranih atrofičnih stanica, neoangiogenezi i time razvoju samog karcinoma.

Svaka infekcija HP praćena je nakupljanjem upalnih stanica, osobito neutrofila koji produciraju inducibilnu sintetazu dušičnog oksida. iNOS je odgovorna za produkciju NO, superoksidnih i hidroksilnih iona koji oštećuju DNA što pogoduje malignoj transformaciji (20). Nadalje, infekcija ovom bakterijom smanjuje bioraspoloživost vitamina C zbog čega se smanjuje antioksidacijska sposobnost želučane sluznice.

Unatoč novim spoznajama o razlikama u karcinogenezi pojedinih oblika karcinoma želuca, do sada nisu potvrđene genetske razlike između karcinoma nastalih kao posljedica infekcijom HP i onih nepovezanih s HP, izuzev nasljednih oblika bolesti.

3.3. Patologija i klasifikacija karcinoma želuca

Prva klasifikacija na temelju makroskopskog izgleda, datira iz 1926. godine, Borrmann. Borrmann I ili polipoidni karcinom, Borrmann II ili ulcerirajući karcinom s jasno ograničenim rubovima, Borrmann III ulcerirajući i infiltrirajući karcinom bez jasnih granica, Borrmann IV ili difuzno infiltrirajući te Borrmann V karcinomi koji ne spadaju niti u jednu od predhodnih grupa.

Bordersova histološka klasifikacija iz 1942. godine, kojom se karcinomi raspodjeljuju u četiri stupnja na temelju stanične organizacije i rasporeda. Viši stupanj korelira s visokim odstupanjem od izgleda normalnih žljezda želuca.

Važna klasifikacija karcinoma želuca seže iz 1965. godine, a definirao ju je Lauren. Prisutna je u kirurškim udžbenicima te najčešće korištena patohistološka klasifikacija. Osim patohistološke značajnosti u njoj su jasno definirane epidemiološke, etiološke i patološke vrijednosti. Klasificira karcinome u dva osnovna tipa, difuzni i intestinalni. Intestinalni tip sadržava žljezdanu strukturu koja nalikuje karcinomu kolona. Često je vidljiva upalna stanična infiltracija kao i metaplazija te ga povezujemo sa gastritisom. Ovaj tip karcinoma češće pogađa mušku populaciju te je prisutan u geografskim područjima s visokom incidencijom karcinoma želuca. Tipično za ovaj podtip je dobra diferenciranost te razvoj na

želučanoj sluznici koja pokazuje znakove atrofičnog gastritisa i intestinalne metaplazije. Difuzni tip ne sadržava žljezde, već ga čine male uniformne stanice i stanice prstena pečatnjaka. Za razliku od intestinalnog podtipa, upalna reakcija je ovdje manje izražena. Želučana sluznica na kojoj se razvija najčešće ne pokazuje atrofične promjene. Ovaj podtip vežemo uz difuzne metastaze te je nositelj loše prognoze. Prema epidemiološkim podacima povezujemo ga sa krvnom grupom A, ženama i mlađom populacijom.

Najnovija klasifikacija karcinoma želuca formirana je 1990. godine, definirana od strane Svjetske zdravstvene organizacije. Ona se bazira na morfološkim karakteristikama karcinoma te je podjeljena u pet kategorija: adenokarcinom, adenoskvamozni, skvamozni, nediferencirani i neklasificirani karcinom. Adenokarcinomi se dijele u četiri podtipa s obzirom na rast. To su papilarni, tubularni, mucinozni i tip stanica pečatnjaka. Iako je ova klasifikacija danas dosta proširena i u širokoj uporabi, sadrži i nekoliko loših strana. Značajan dio karcinoma još uvijek ostaje neklasificiran. Dosta karcinoma se ubraja u dvije ili više kategorija te vjerojatno najvažnija činjenica je, da nema veliki klinički značaj s obzirom na liječenje pacijenata (21).

3.3.1. Klasifikacija karcinoma želuca prema TNM sustavu

Iako, danas postoje brojne klasifikacije karcinoma želuca, TNM klasifikacija ostaje u najširoj uporabi. TNM dijeli uznapredovalu bolest u četiri stadija na temelju kojih određujemo liječenje te predviđamo prognozu bolesti.

Sam sistem stupnjevanja karcinoma mijenjao se kroz povijest te se razlikuje s obzirom na geografsko područje. Danas se klasifikacije razlikuju s obzirom na kontinent na kojem se provodi liječenje, Azija, SAD ili Europa.

American Joint Committee on Cancer (AJCC), Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) i Union Internationale Contra la Cancrum (UICC) definirali su zajedničku klasifikaciju 1960., koja se od tada do danas nekoliko puta mijenjala i nadograđivala. Konačna klasifikacija je prihvaćena 1988. godine (21).

Osnovni čimbenik, kojim počinje TNM klasifikacija je, primarni tumor (T), tj. stupanj penetracije u stijenku želuca. Ovom kategorijom nisu obuhvaćeni tipovi, veličina i lokalizacija samog tumora. To znači da je potpuno svejedno kod određivanja T kategorije proksimalni ili distalni smještaj tumora, njegova veličina i tip tumora. Sve su ovo veoma

važni čimbenici ali ne igraju značajnu ulogu u TNM klasifikaciji. Čimbenik zahvaćenosti limfnih čvorova (N) je kvantitativna mjera koja nam daje brojčani podatak o lokalnim metastazama.

Čimbenik (M) definira prisustvo ili odsustvo udaljenih metastaza. Kako većina ostalih, tako i ova klasifikacija ima svoje mane. Prije svega to se odnosi na stupnjevanje u svrhu prognoze bolesti. Ishod bolesti ovisi o terapijskim naporima koji ovom klasifikacijom nisu uzeti u obzir. Iz tog razloga danas se pridodaje TNM klasifikaciji, klasifikacija rezidualnog tumora (R). Ovu klasifikaciju definirao je Hermanek 1994. godine. Riječ je o prisutnosti rezidualnog tumora u području primarnog tumora, pozitivni regionalni limfni čvorovi kao i metastaze na udaljenim mjestima nakon kirurške resekcije. R0 označava potpuno odstranjen tumor, R1 odstranjenje makroskopski vidljivog tumora s pozitivnim mikroskopskim rubovima, dok R2 označava nepotpuno uklanjanje makroskopski vidljivog tumora.

Trenutno važeća verzija TNM klasifikacije je 7. revizija. Ova je revizija uvela strože kriterije što se tiče broja zahvaćenosti limfnih čvorova te dubine invazije tumora kroz želučanu stijenku.

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma želuca, UICC, 7. revizija, 2010.

Primarni tumor (T)	
Tis	Karcinom in situ, intraepitelni tumor
T1	T1a lamina propria
	T1b submukoza
T2	muskularis propria
T3	infiltracija subseroze
T4	T4a penetracija seroze
	T4b okolne strukture
Metastaze u limfnim čvorovima (N)	
N0	Odsutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
Nx	Nemoguće odrediti N stadij
N1	1-2 regionalna limfna čvora
N2	3-6 regionalna čvora

N3	Više od 7 regionalnih čvorova
	N3a 7-15
	N3b > 15
Udaljene metastaze (M)	
	Bez udaljenih metastaza
	Udaljene

Tablica 2. Stadij karcinoma želuca, UICC, 7. revizija, 2010.

	T1	T2	T3	T4a	T4b
NO	IA	IB	IIA	IIB	IIIB
N1	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
N2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
N3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC

3.3.2. Japanska klasifikacija karcinoma želuca

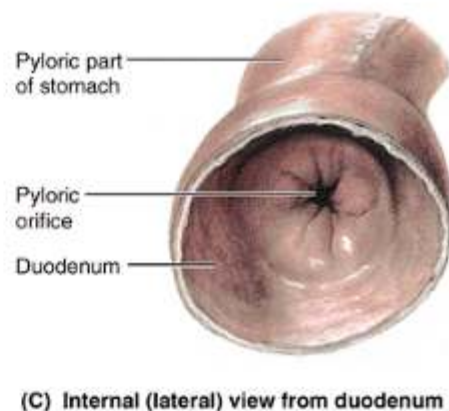
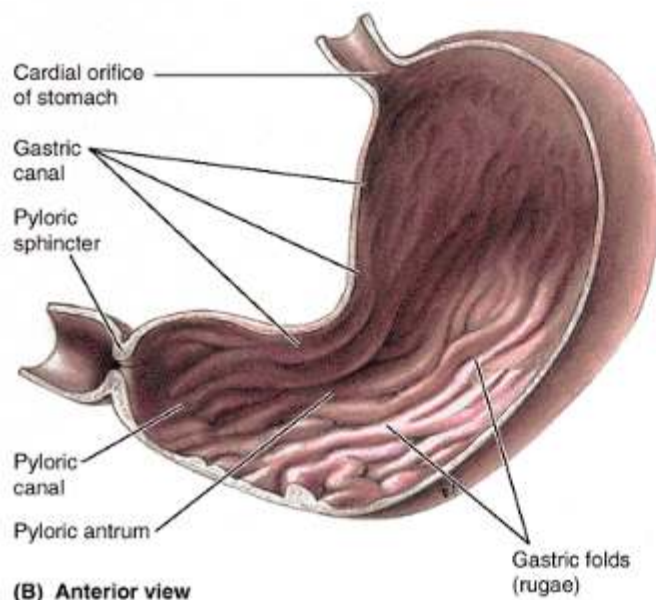
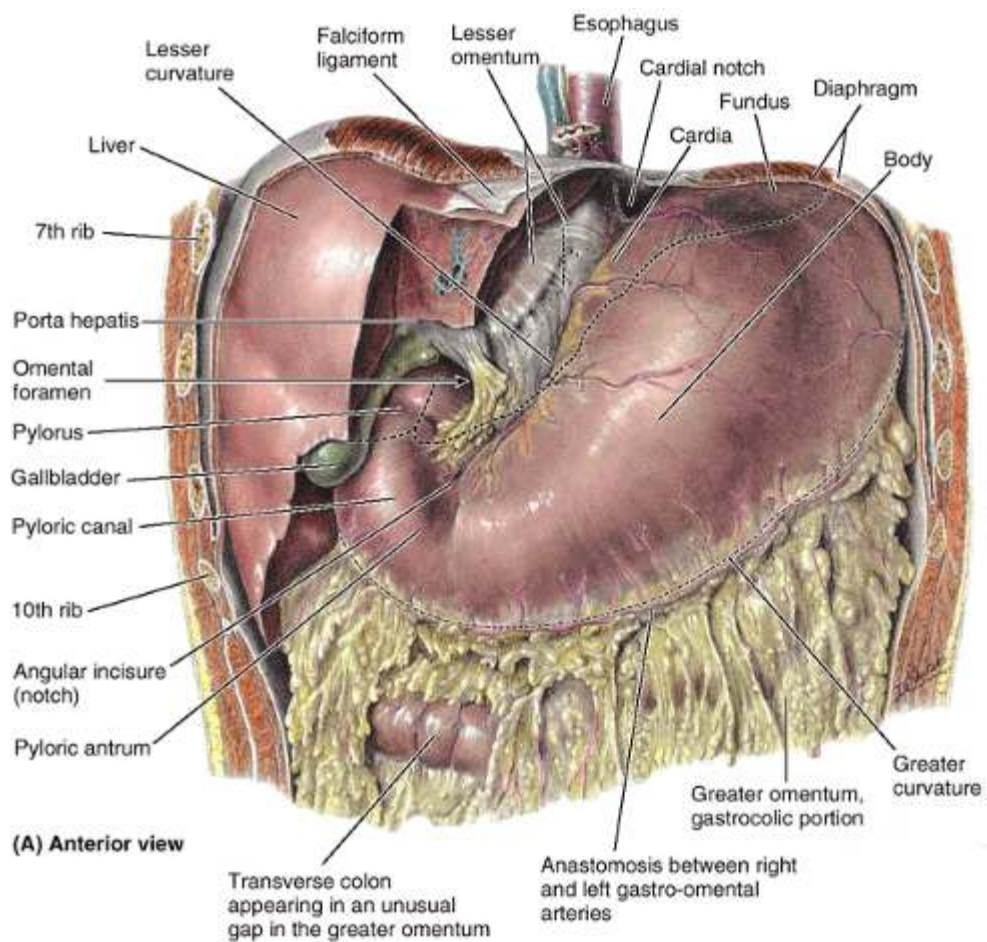
Visoka prevalencija karcinoma želuca u Japanu dovela je do novih spoznaja o nastanku, dijagnostici, liječenju pa tako i samoj klasifikaciji karcinoma koja se u Japanu razlikuje u odnosu na standarde definirane u Europi i Americi. Japanska klasifikacija uključuje nekoliko prognostičkih faktora. Lokacija tumora određena je s obzirom na smještaj u gonjoj (fundus i kardija), srednjoj (korpus) i donjoj (antrum) trećini želuca. U svezi s lokacijom određena je širina resekcije želuca. Izgled primarnog tumora podijeljen je prema Borrmannovoj klasifikaciji. Limfni čvorovi su podjeljeni u 16 različitih anatomske lokalizacije, od kuda se grupiraju u 4 kategorije (N1-N4). Važno je napomenuti da japanska klasifikacija ne odgovara TNM sustavu. Za primjer ću navesti N kategoriju koja u TNM klasifikaciji označava broj pozitivnih limfnih čvorova dok se u Japanu ta kategorija odnosi na skupine limfnih čvorova s obzirom na primarnu lokaciju tumora. Zahvaćenost N4 skupine limfnih čvorova tumorom, prema japanskim autorima, klasificira se kao udaljena metastaza, odnosno M1 (22).

3.4. Građa i funkcija želuca

3.4.1. Kirurška anatomija

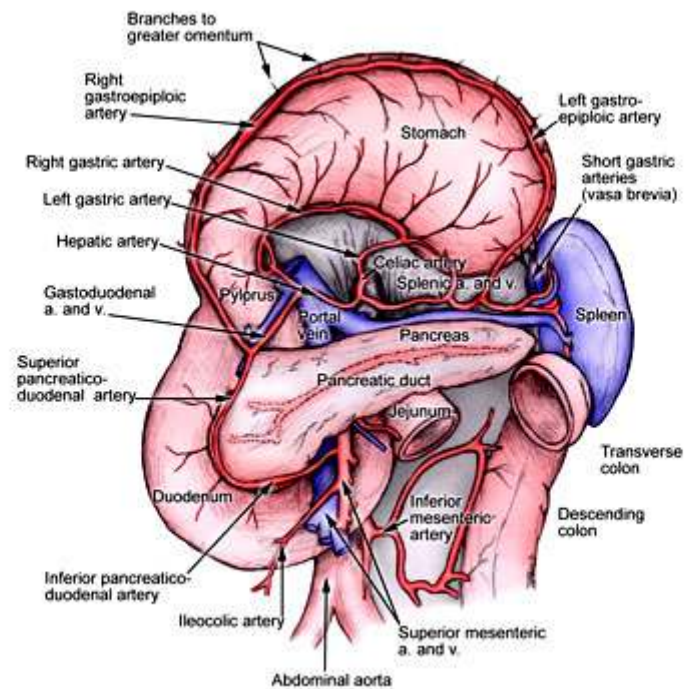
Želudac je probavni organ namjenjen enzimatskoj probavi i pohrani hrane. Smješten je između jednjaka i tankog crijeva. Podijeljen je u četiri anatomske regije, koja nam je korisna u planiranju kirurških resekcija. Kardija je područje želuca smješteno tik uz gastroezofagealni spoj, lijevo od medijalne linije. Riječ je o najčvršće fiksiranom dijelu želuca. Iznad spoja s kardijom nalazi se fundus koji čini najvišu točku želuca. Smješten je desno od slezene i u direktnom je kontaktu s lijevom dijafragmom. Tijelo želuca čini najveći dio želuca te se nastavlja kao produžetak fundusa. Antrum koji je najdistalniji dio želuca omeđen je proksimalno korpusom i distalno pilorusom. Granica između korpusa i antruma je incizura angularis, smještena u području male krivine na dvije trećine udaljenosti između gastroezofagealnog i gastroduodenalnog spoja.

Sluznica želuca sastoji se od nabora (ruge) koje se izravnavaju širenjem želuca. Stijenka je građena od mukoze, submukoze, muskularis proprie i seroze. Granicu mukoze i submukoze čini muskularis mukoza koju čini tanki sloj glatkih mišićnih stanica. Mukoza oblaže lumen želuca, svijetla je, ružičasta i baršunasta. U njoj je smještena većina sekretornih elemenata želuca. Submukozu čine vezivno tkivo, krvne i limfne žile. Treći sloj, muskularis propria, izgrađuju tri mišićna sloja: vanjski uzdužni, srednji cirkularni i unutarnji kosi. Ova mišićna vlakna se različito grupiraju u pojedinim dijelovima želuca. Vanjski uzdužni sloj dominira u području male i velike želučane krivine. Srednji cirkularni sloj dominira u korpusu želuca te se distalno zadebljava čineći pilorički sfinkter. Unutarnja kosa vlakna nalaze se u proksimalnom dijelu želuca šireći se prednjom i stražnjom stranom. Posljednji sloj je seroza koja sadrži velike krvne i limfne žile te je u kontinuitetu s viscelarnim peritoneumom.



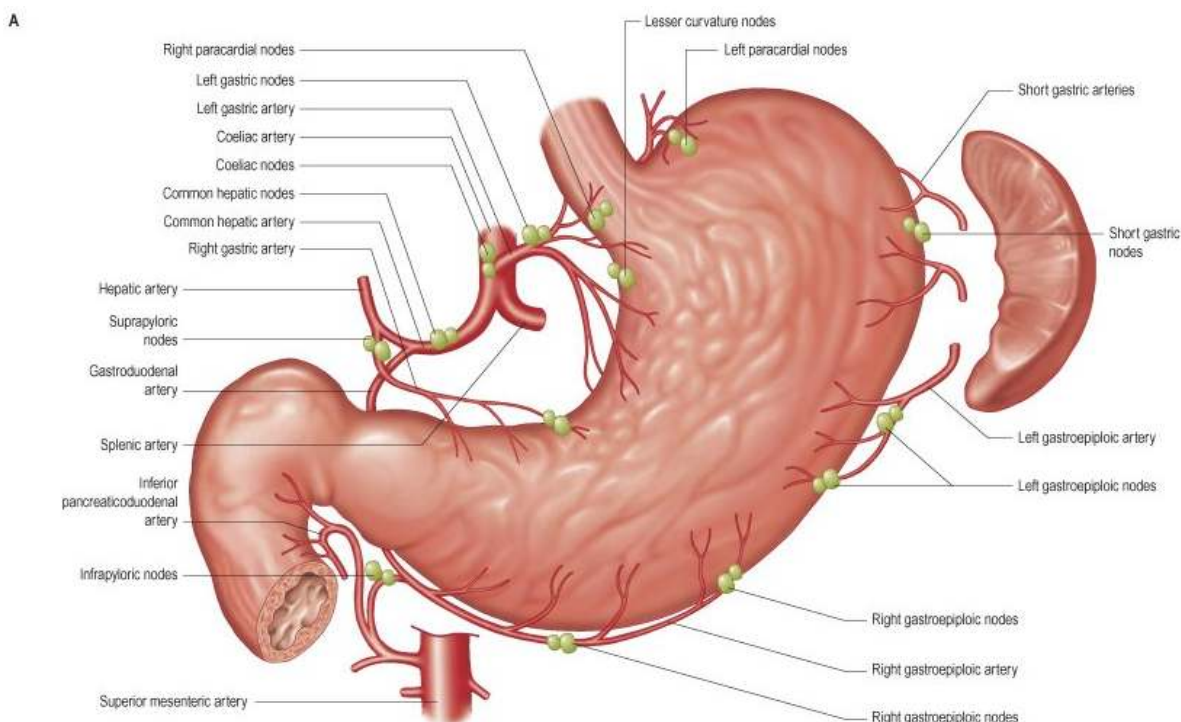
SLIKA 1. Prikaz anatomije želuca (Preuzeto sa: www.riscs.com)

Želudac je dobro vaskulariziran organ koji osim glavnih krvnih žila sadržava mnoštvo ektramuralnih i intramuralnih kolaterala. Vaskularizacija je jako bitna u kirurgiji jer nam omogućava široke resekcije unatoč kojima će se održati dobra prokrvljenost tkiva. Većina krvne opskrbe potječe iz trunkus celijakusa koji je neparni ogranak abdominalne aorte od koje se odvaja neposredno nakon prolaska kroz dijafragmu. Čine ga a. gastrica sinistra, a. hepatica communis te a. lienalis. Njegova lokalizacija odgovara području između dvanaestog prsnog i prvog slabinskog kralješka. Želudac je dobro vaskulariziran uz pomoć dviju arkada. Arkadu uz malu krivinu želuca oblikuju a. gastrica sinistra i dekstra, dok uz veliku krivinu to čine a. gastroepiploica dekstra i sinistra. Za vaskularizaciju fundusa su odgovorne a. gastricae breves i ogranci lijenalne arterije i zato je važno kod subtotalne resekcije sačuvati slezenu kako bi vaskularizacija fundusa ostala očuvana. Kroz želučanu stijenku se protežu tri arterijske mreže, subserozna, mišićna i submukozna, koje bogato anastomoziraju. Broj anastomoza se povećava od kardije prema pilorusu, dok se promjer samih arterija smanjuje. Brojne anastomoze između četiri glavne želučane arterije koje hrane želudac, omogućuju njezinu dobru vaskularizaciju i time podvezivanje tri od ukupno četiri glavne arterije bez značajnijeg narušavanja cirkulacije. Anastomoze mogu biti odgovorne za postoperativna krvarenja nakon kirurških resekcija. Želudac sadrži četiri glavne vene koje prate odgovarajuće arterije. Lijevu vensku mrežu čini v. gastrica sinistra (v. coronaria ventriculi) koja odvodi krv u v. porte. V. gastrica dekstra također se ulijeva u glavno stablo portalne vene, nakon odvajanja u području pilorusa. Gastroepiploične vene, lijeva i desna, odvođe krv iz područja velike krivine želuca i velikog omentuma. V. gastroepiploica sinistra se ulijeva u v. lienalis, dok v. gastroepiploica dekstra u gornju mezenteričnu venu. U lijenalnu venu se ulijevaju i v. gastricae breves koje skupljaju krv iz fundusa. Velika je važnost ovih vena u kirurgiji želuca. Neopreznom manipulacijom mogu nastati opsežna krvarenja i ozljeda kapsule slezene uz potrebu za splenektomijom. V. praepylorica Mayo poznata kao vratarična vena na prednjoj strani pilorusa služi kao orijentacijska linija kod operacije želuca. Čitav venski tok želuca završava direktno u v. portae ili u jednoj od njezinih grana, lijenalnoj ili gornjoj mezenteričnoj veni.



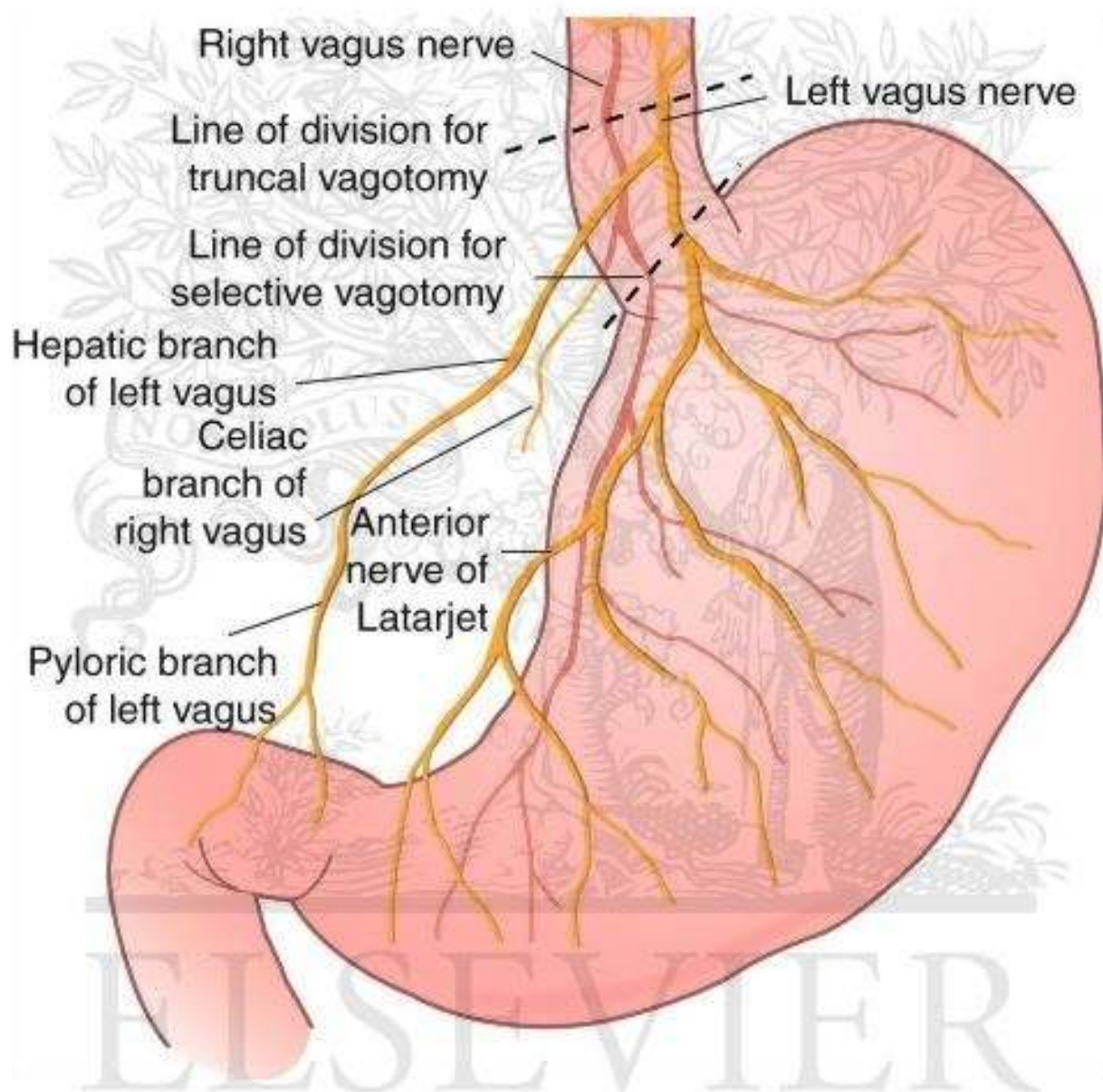
SLIKA 2. Prikaz vaskularizacije želuca (Preuzeto sa: www.en.wikipedia.org)

U limfnoj drenaži želučane sluznice sudjeluju površinska i duboka gusta mreža limfnih žila. Površinska je smještena subserozno te anastomozira u području lamine proprije s dubokom submukoznom limfnom mrežom. Obilne limfne anastomoze olakšavaju brzo širenje karcinoma van granica želuca. Sva se želučana limfa drenira preko dviju etaža: jukstagastričnih, smještenih uza sam želudac i perigastričnih čvorova, čiji broj varira te je duplo veći u području velike krivine u odnosu na malu. Važno je poznavanje limfne i venske drenaže, obzirom da su to glavni putevi širenja karcinoma želuca. Karcinom želuca često, probojem seroze, svoje širenje nastavlja intraperitonealno – karcinoza peritoneuma, potrebno je poznavati anatomiju viscelarnog i parijetalnog peritoneuma, kao i razvoj mezenterija.



SLIKA 3. Prikaz limfnog sustava želuca (Preuzeto sa: [www. gi.jhsps.org](http://www.gi.jhsps.org))

U želučanoj inervaciji sudjeluju simpatička i parasimpatička (n. vagus) vlakna. Parasimpatikus ubrzava peristaltiku, povećava tonus želučane muskulature kao i sekreciju želučanog soka. Budući da je dokazano da povećani tonus n. vagusa potiče povećano lučenje želučane kiseline, ta je spoznaja iskorištena u liječenju želučanog i duodenalnog vrijeda. Prvi pokušaji kirurškog liječenja ulkusa tretirali su se totalnom vagotomijom. Kasnije su otkrivene negativne strane ove operacije budući da presjecanjem oba vagusa lišavamo čitavi probavni sustav parasimpatičke inervacije. Posljedično, nastupit će distenzija želuca uz teško prohodan pilorus, atonija i dilatacija žučnog mjehura i njegovih vodova uz pad sekrecije gušterače te izražene i dugotrajne proljeve. Totalna vagotomija uskoro je zamijenjena selektivnom, kod koje dolazi do presjecanja vagusnih ogranaka želuca uz dilataciju pilorusa. Kasnije je u uporabi još modificiranija supraselektivna opracija kojom se presijecaju prednji i stražnji vagus fundusa i korpusa želuca ostavljajući prohodan pilorus. Simpatička inervacija potječe od šestog, sedmog i osmog torakalnog segmenta oblikujući plexus coeliacus. Aferentna živčana vlakna provode osjet iz želuca dok su eferenta zaslužna za relaksaciju sfinktera kardije, povećan tonus sfinktera pilorusa, te inhibiciju peristaltike. Područje kože na kojem se odražava viscelarna bol želuca odgovara području osmog prsnog kralješka i naziva se Headova zona.

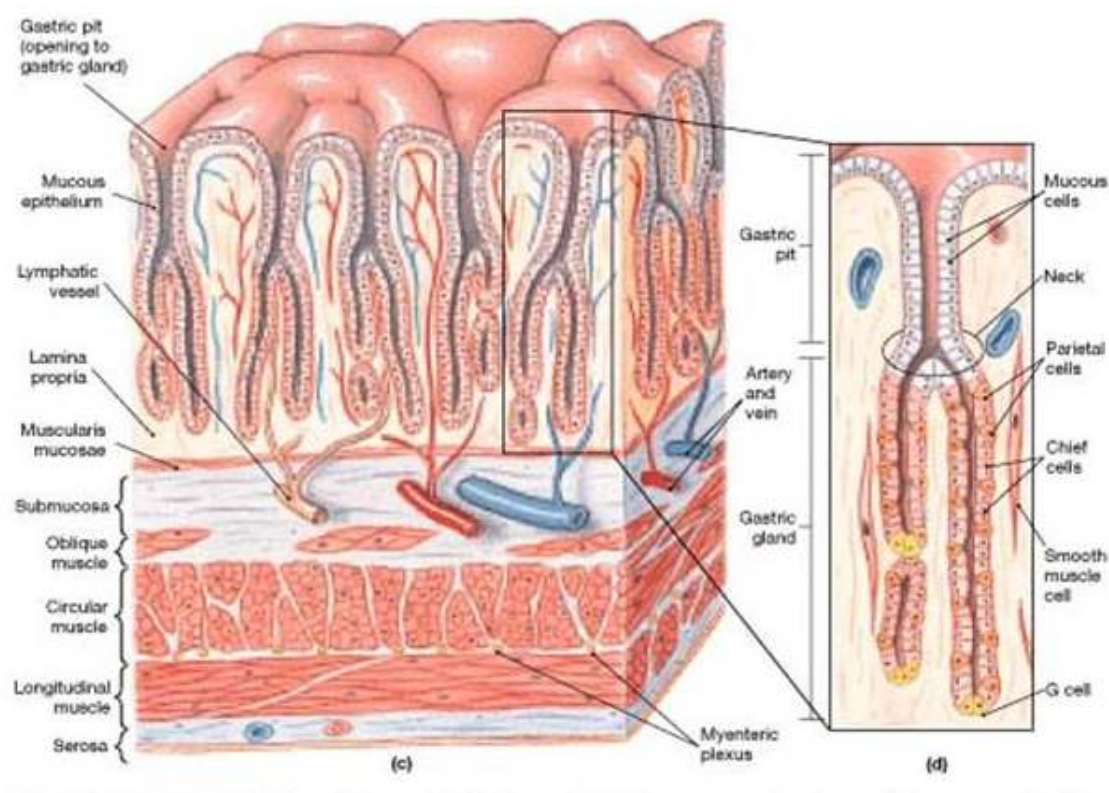


©ELSEVIER, INC. – ELSEVIERIMAGES.COM

SLIKA 4. Prikaz inervacije želuca (Preuzeto sa: www.elsevierimages.com)

3.4.2. Histologija

Sluznicu želuca izgrađuju mukozne epitelne stanice. Njihova osnovna uloga je sekrecija sluzi koja ima protektivnu ulogu čuvajući sluznicu od kiseline i patogena. Površinski epitel se obnavlja otprilike svaka 72 sata te oblaže želučane kripe u koje se otvaraju želučane žljezde. Žljezde se razlikuju u pojedinim dijelovima želuca. U kardiji su građene od mukoznih, endokrinih i nediferenciranih stanica. Sekrecija kiseline odvija se u korpusu želuca, koji zajedno s fundusom sadržava gastrične žljezde. Piloričke žljezde su smještene u području antruma a čine ih mukozne i gastrinske stanice. U fiziologiji i patologiji želuca glavnu ulogu imaju gastrične žljezde koje luče pepsin, želučanu kiselinu, unutrašnji faktor kao i većinu probavnih enzima. Parijetalne stanice su najbrojnije stanice u području ovih žlijezda, a važne su zbog sekrecije vodikovih iona. Površinske mukozne stanice lučeći neutralnu sluz imaju zaštitnu ulogu. Mukozne stanice vrata izlučuju kiselu sulfatiranu sluz te predstavljaju zametne stanice. Glavne stanice su smještne u dubljim dijelovima gastričnih žlijezda i njihova je glavna uloga sinteza i sekrecija pepsinogena I i II. U antrumu nalazimo žljezde građene od endokrinih mukoznih i parijetalnih stanica. G stanica koje izlučuju gastrin ima relativno malo, iako su odgovorne za hormonalnu kontrolu sekrecije želučane kiseline.



SLIKA 5. Histološki prikaz želuca (Preuzeto sa: www.interspeciesinfo.com)

3.4.3. Fiziologija

Prazan je želudac kolabiran. Prolaskom hrane kroz jednjak dolazi do relaksacije fundusa kako bi se hrana prihvatila bez znatnijeg povećanja intraželučanog tlaka. Vagotomije kao i proksimalne resekcije želuca narušavaju ovaj mehanizam dovodeći do brzog povećanja tlaka u želucu te ranog osjećaja sitosti. Motorna funkcija antruma ima važnu ulogu u mljevenju, miješanju i pražnjenju želuca. Prisustvo krute hrane potiče prstenaste kontrakcije koje napreduju od korpusa prema pilorusu. Prolazak hrane kroz želudac reguliran je živčanim i humoralnim čimbenicima. Relaksacija proksimalnog dijela želuca odvija se preko vagalnih inhibicijskih mehanizama, čiji su senzorni receptori smješteni u distalnom dijelu jednjaka. Prolaskom hrane kroz želudac i njezinim dolaskom u duodenum aktiviraju se živčani i humoralni mehanizmi koji potiču inhibiciju daljnjeg pražnjenja želuca. Važnu ulogu u inhibiciji pražnjenja želuca ima kolekistokinin. Njegovo oslobađanje iz duodenuma potiče probavljena hrana, osobito proteinska te njezina visoka osmolalnost.

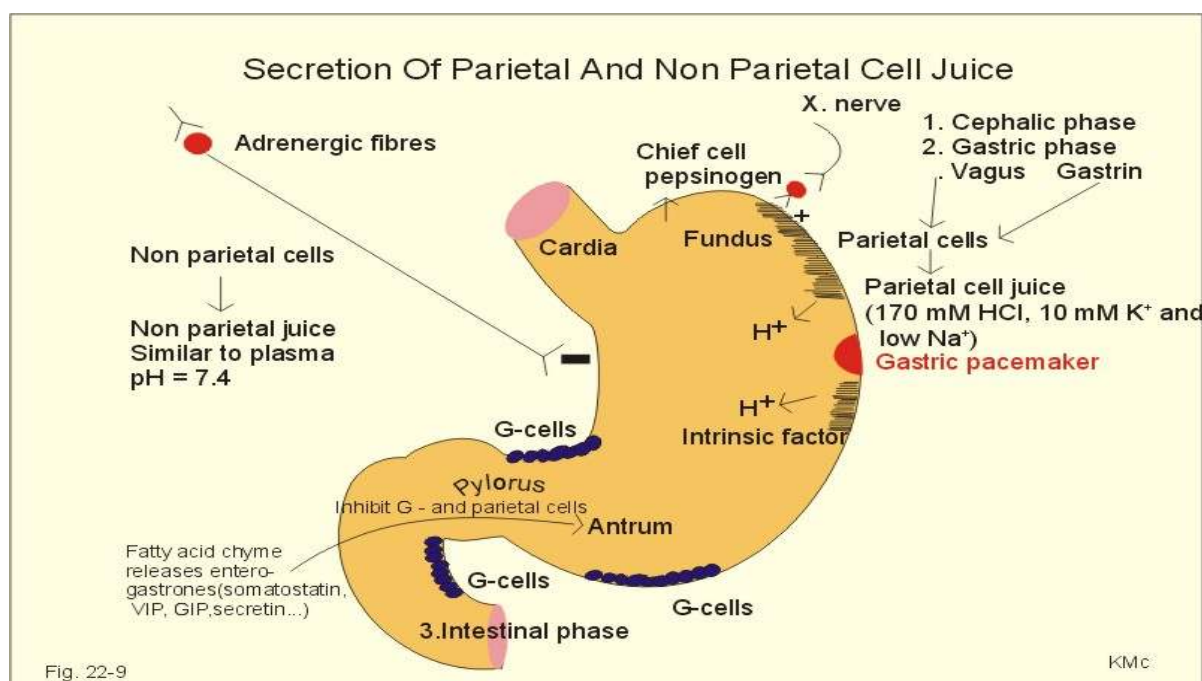
Želudac ima važnu ulogu u sekreciji. Prije svega spomenut ću sekreciju želučane kiseline koja je vezana uz brojnu patologiju ovog organa. Bazalna sekrecija se odvija u vrijeme gladovanja, odnosno između obroka. Maksimalna sekrecija nastupa nakon stimulacije hranom ili gastrinom. Sekrecija se sastoji od nekoliko faza. Prva je cefalička u čijoj regulaciji sudjeluje vagus stimulirajući oslobađanje acetilkolina.

Gastrična faza započinje ulaskom hrane u želudac te rastezanjem njegovih stijenki. Najvažniji medijator ove faze je gastrin koji u najvećoj mjeri djeluje na kolekistokininske receptore. Izlučivanje gastrina regulirano je principom negativne povratne sprege, što znači da nakon što pH dosegne niske vrijednosti (pH 2) prestat će njegovo izlučivanje. Također, ovo je najvažnija inhibicijska faza. Prolaskom hrane u duodenum potiče se lučenje gastrina iz duodenalne sluznice koji će potaknuti lučenje manjih količina želučanog soka te je ovim zbivanjima započeta posljednja faza lučenja, intestinalna faza. Hrana osim što potiče sekreciju kiseline, jednako tako utječe i na lučenje somatostatina, hormona koji inhibira njezino lučenje. Stoga je količina kiseline koja se izlučuje kao odgovor na hranu uvijek manja od maksimalne sekrecije. Zakiseljavanjem antruma raste količina somatostatina. Smatra se da i sama distenzija antruma sudjeluje u prestanku lučenja kiseline. Na smanjeno lučenje kiseline utječe i prisutnost hrane u tankom crijevu, osobito masnog i hiperosmolarnog sadržaja.

U inhibiciju želučane sekrecije uključen je i središnji živčani sustav. Dokazano je da je vagotomija povezana s hipergastrinemijom bez obzira na prisutnost hrane u želucu.

Želučana sekrecija nije ograničena samo na lučenje kiseline. Tako su glavne stanice zaslužne za izlučivanje pepsinogena koji se pod utjecajem niskog pH pretvara u svoj aktivni oblik pepsin koji sudjeluje u probavi proteina. Osim kiseline želučana sluznica izlučuje i bikarbonate. Oni zajedno sa sluzi imaju protektivnu ulogu štiteći sluznicu od niskih pH vrijednosti. Ova nam je spoznaja važna u terapiji ulkusa. Omeprazol ili antagonisti H₂ receptora ne utječu na sekreciju bikarbonata dok je sukralfat povećava.

Posljednji faktor sekrecije koji ću spomenuti je unutarnji čimbenik neophodan za apsorpciju vitamina B₁₂ u terminalnom ileumu. Njegov nedostatak onemogućava apsorpciju ovog vitamina dovodeći do megaloblastične anemije. Svi stimulatori kao i inhibitori koji sudjeluju u regulaciji želučane kiseline odgovorni su i za izlučivanje IF. Sekrecija ovog faktora uvelike nadmašuje potrebu za vitaminom B₁₂. Omeprazolom ili antagonistima H₂ receptora izazvana hipoklorhidrija posljedično dovodi do smanjene sekrecije IF ali opet u dovoljnim količinama da prevenira nastanak megaloblastične anemije.



SLIKA 6. Prikaz želučane sekrecije (Preuzeto sa: www.zuniv.net)

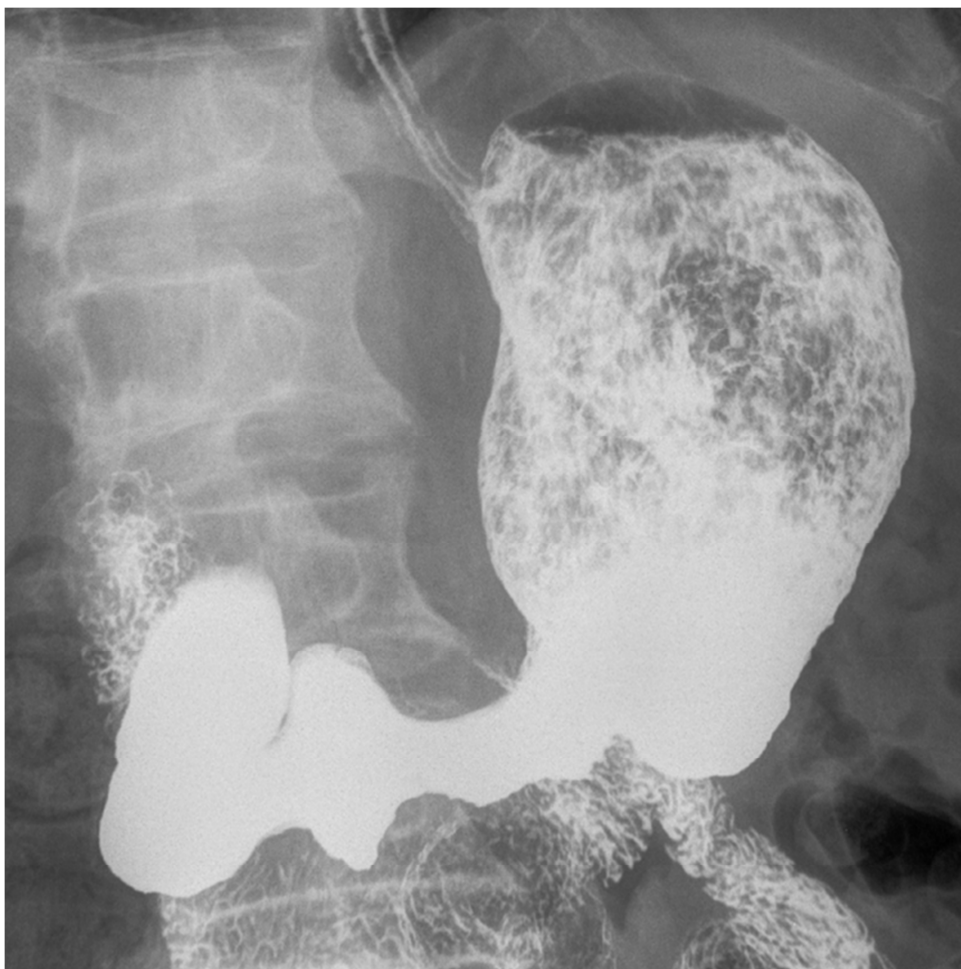
3.5. Klinička slika karcinoma želuca

Kao i u većine karcinoma tako i ovaj karakteriziraju slabi do nikakvi rani znakovi koji mogu upozoriti na postojeću bolest. Karcinomi koji se otkriju u ranoj fazi najčešće su posljedica redovnih sistemskih pregleda kao slučajan nalaz. Najraniji znakovi koji mogu upozoriti na postojeću bolest su nespecifični kao što su gubitak apetita, rani osjećaj punoće želuca nakon jela, povraćanje, osjećaj nelagode ili pritiska. Popraćeni su općim simptomima poput stalno prisutnog osjećaja umora, manjka energije, jutarnje mučnine ili mučnine koja se javlja neposredno nakon jela. Svi su ovi znakovi prisutni i kod nemalignih bolesti gastrointestinalnog sustava poput benignog ulkusa želuca i kroničnog gastritisa. Uz karcinom želuca vežemo gađenje prema određenoj vrsti hrane, poput mesa te podrigivanje koje u kasnijoj fazi bolesti ima miris koji podsjeća na trulež. Ne postoje razlike u simptomima kojima bismo mogli razlikovati upalne i benigne bolesti od malignih. Japanske studije potvrđuju da su dispeptični simptomi prisutni u polovice pacijenata s karcinomom želuca (23). Simptome prema učestalosti dijelimo na gubitak težine, bol u abdomenu, mučninu, anoreksiju, disfagiju, melenu, rani osjećaj sitosti i bol koja asocira na ulkus. Od ostalih simptoma prisutni su povraćanje, slabost i manjak energije, podrigivanje, meteorizam, žgaravica i anemija. Agresivnost samog tumora se razlikuje s obzirom na prisutnost i odsutnost simptoma. Pacijenti s blažim simptomima imaju manje agresivan tip tumora i bolju prognozu. Većinom su svi ti znakovi karakteristični za kasnu fazu tumora. Jedini raniji znak koji može biti prisutan je pojava krvi u stolici. Što se bolest u kasnijoj fazi dijagnosticira to je manja mogućnost kurativne resekcije. Jedan od značajnijih simptoma koji se javlja u kasnijoj fazi bolesti je bol. Ovaj simptom je najizraženiji noću. Bol je konstantna, ne širi se te se ne smanjuje uzimanjem hrane. Katkada se bol prvi puta javlja u kralježnici kao znak već uznapredovale bolesti i metastaza. Zanimljivo je da je u nekih pacijenata moguće smanjiti bol uzimanjem antacida i antisekretornih lijekova. Samopregledom pacijent može osjetiti palpabilnu tvorbu u abdomenu, Virchowljev čvor (palpabilni supraklavikularni limfni čvor), ili periumbilikalni limfni čvor (znak sestre Josephine). Digitorektalnim pregledom moguće je naći peritonealne metastaze (Blumerov znak), palpabilne mase na ovariju (Krukenbergovi tumori), hepatomegaliju i ascites koji su znak uznapredovale bolesti. Također, česta su i krvarenja koja u 40% pacijenata dovode do anemije. Okultna krvarenja su najčešća, dok su jako izražene melene obično znak kasne bolesti. Hematemeze se javljaju u svega 5% slučajeva. Napredovanjem bolesti može doći do opstrukcije pilorusa ili kardije i posljedičnim povraćanjem. Gubitak apetita vuče za sobom sve manji unos hrane i tekućine te kao rezultat

cjelokupnog malignog zbivanja nastaju opća dehidracija i kaheksija. Moguća je i manifestacija karcinoma kao akutnog abdominalnog stanja koje nastaje kao posljedica perforacije želuca, opstrukcije ili masivnog krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava. Ovakva događanja su izuzetno rijetka. Različitu kliničku sliku ćemo dobiti i s obzirom na lokaciju malignog procesa. Latentni oblik s neodređenim tegobama vezan je uz tumor u području korpusa dok će se onaj sa smještajem u području kardije i pilorusa manifestirati kao opstruktivni proces.

3.6. Dijagnostika karcinoma želuca

U radiološkom prikazu sadržaja želuca najčešće se koriste vodotopiva kontrastna sredstva poput gastrografina ili barijevog sulfata koji je netopiv. Ona su potrebna s obzirom da stijenka želuca, kao niti njegov sadržaj nisu vidljivi nativnim rentgenom. Pacijent ispije gutljaj kontrastnog sredstva s ciljem utvrđivanja reljefa želučane sluznice. Potom popijekontrastnog sredstvo, što olakšava radiološki prikaz oblika, položaja, dimenzije i odnosa želuca prema okolnim strukturama. Radiološki, maligni se tumori prikazuju kao defekti kontrastnog punjenja, neoštih kontura zbog infiltrativnog rasta, često izbrisanog sluzničnog reljefa uz dijaskopski utvrđen gubitak rastezljivosti i peristaltike stijenke.



SLIKA 7. Radiološki prikaz karcinoma želuca uz primjenu kontrasnog sredstva (Preuzeto sa: www.radiopaedia.org)

Radiološki je gotovo nemoguće razlikovati benigne od malignih ulkusa stoga se svi pacijenti moraju uputiti na dodatni endoskopski pregled. Endoskopsku pretragu možemo izdvojiti kao najučinkovitiju dijagnostičku pretragu za sve promjene želučane sluznice i smatramo je metodom izbora u dijagnozi karcinoma želuca. Endoskopski ultrazvuk omogućuje detekciju dubine prodora tumora kroz stijenku želuca, zahvaćenost okolinih organa kao i procjenu perigastričnih limfnih čvorova. Također, kombinacijom radiološkog i endoskopskog pregleda znatno se povećava dijagnostička točnost. Radiološki pregled prikazuje smanjenu pokretljivost sluznice koju možda ne bismo utvrdili da smo prvo krenuli sa endoskopskom pretragom, s obzirom da sluznica ne mora biti makroskopski promjenjena.

Maligne neoplazme se razlikuju svojim makroskopskim izgledom ovisno o stadiju. U ranijoj fazi bolesti lezije se očituju kao plitki ulkus, polip ili plak, dok u uznapredovalom stadiju najčešće nalazimo ulcerozne promjene. Svaka promjena se šalje na biopsiju. Prilikom uzimanja materijala za biopsiju biopat se uvijek uzima s dijela sluznice uz ulkus, jer se u

središtu ulkusa nalaze znakovi nekroze. Kako bismo povećali vjerojatnost dijagnostičke točnosti, potrebno je uzeti veći broj bioptata na analizu. Ukoliko ni tada nismo sigurni možemo dodati uzorak četkicom i time napraviti dodatni citološki pregled. Kombinacijom ovih pretraga dostižemo dijagnostičku točnost i do 100%. Prije svakog liječenja malignog oboljenja potrebno je procijeniti proširenost same bolesti. T kategorija ili veličina prodora tumora kroz stijenku želuca ima važnu ulogu u procijeni stadija bolesti. Zahvaćenost perigastričnih limfnih čvorova, kao i limfna diseminacija, usko su povezani sa stupnjem prodora tumora kroz stijenku. Komplementarna dijagnostička pretraga endoskopskom ultrazvuku smatra se hidro-CT. Prije CT-a potrebno je distendirati želudac sa 600-800 ml vode. Za razliku od CT-a, endoskopski ultrazvuk ima veću osjetljivost i specifičnost u određivanju zahvaćenosti limfnih čvorova i prodoru tumora kroz stijenku. Za potrebe endoskopskog UZV-a koristimo se rotacijskim ili sektorskim sondama. Prednost rotacijske je bolja orijentacija, dok sektorske omogućuju bolju dostupnost tkiva biopsiji. Korištenjem sonde visokih frekvencija (20 MHz) moguće je razlikovati najranije stadije karcinoma i točno odrediti proširenost tumora do mukoze ili submukoze. Što je veći stupanj prodora tumora kroz stijenku (T2, T3 stadij) to je manja dijagnostička točnost endoskopskog UZV-a. UZV nalaz karcinoma je hipoehogena lezija, nepravilna oblika s penetracijom u stijenku.



SLIKA 8. Ultrazvučni prikaz karcinoma želuca (Preuzeto sa: www.wjgnet.com)

Jedna od rijetko korištenih dijagnostičkih pretraga je kromoendoskopija. Ona omogućuje otkrivanje vrlo ranih stadija karcinoma. Sluznica se boji indigokarminom ili se intravenozno unosi fluorescein nakon čega promatramo sluznicu na ekranu. Obzirom na visoku točnost u dijagnostici ova je metoda uvedena u populacije s visokim rizikom za razvoj karcinoma. U Japanu je ovim masovnim screeningom u visokom postotku detektiran

karcinom u ranom stadiju, a time i smanjen broj ljudi s uznapredovalom bolešću što je ezultiralo manjim mortalitetom od karcinoma želuca.

Poznavanje proširenosti metastaza u limfnim čvorovima veoma je korisno u planiranju liječenja. Zahvaćene limfne čvorove nalazimo u čak 44% pacijenata sa stadijem T2 te u 64% pacijenata stadija T3. Odstranjivanje zahvaćenih limfnih čvorova nalazi se u osnovi svakog kirurškog liječenja karcinoma. Endoluminalni UZV daje informacije o postojanju metastaza perigastrično. Svaki je limfni čvor veličine preko 1cm suspektan. Kao dodatna pretraga može poslužiti CT kojem je glavni kriterij veličina čvora. Nakon što smo utvrdili postojanje limfnih metastaza moramo potvrditi ili isključiti hematogene. Hematogene metastaze prije svega nalazimo u jetri i peritoneumu. One se dijagnosticiraju CT-om, iako je CT ograničen u detekciji metastaza manjih od 5mm. Ukoliko su jetra i peritoneum zahvaćeni pacijent je pošteđen nepotrebne i riskantne operacije. Operirati se može samo u slučaju palijativnog zahvata ili u slučaju komplikacija. Ukoliko se kirurg odluči na operativni zahvat važna dijagnostička metoda je i laparoskopija. Provođi je sam kirurg prije operacije s ciljem utvrđivanja uznapredovalosti bolesti te sigurnijeg planiranja resekcije ili palijativnog zahvata. Prilikom dijagnostičke laparoskopije moguće je uzeti lavat abdomena radi citološke analize. Pozitivan nalaz karcinomskih stanica u lavatu označava vrlo lošu prognozu.

4. Kirurško liječenje karcinoma želuca

U liječenju karcinoma želuca jedino se kirurška resekcija smatra metodom koja pruža nadu u izlječenje. Treba uzeti u obzir proširenost resekcije želuca i opseg limfadenektomije koju zahtjeva kurativna operacija. Osim kurativnog ili radikalnog kirurškog liječenja, odnosno kirurškog zahvata poduzetog s ciljem potencijalnog izlječenja, postoje i palijacijski kirurški zahvati kojima nije cilj izlječiti bolest već ublažiti simptome te spriječiti odnosno odgoditi komplikacije samog prirodnog tijeka bolesti.

Radikalno kirurško liječenje uključuje kompletno odstranjenje tumora s čistim mikroskopskim rubovima te zahvaćene limfne čvorove. Ukoliko se tumor ne može u potpunosti odstraniti takav se zahvat smatra palijativnim. Minimalne kirurške granice, obzirom na histološki tip tumora prema Laurenu, iznose 5cm za intestinalni, odnosno 10 cm

za difuzni tip karcinoma uz odstranjenje minimalno jedne etaže limfnih čvorova iznad zahvaćene.

Izbor gastrektomije ili subtotalne resekcije ovisi o lokalizaciji tumora. Oni tumori koji su smješteni u proksimalnim dijelovima želuca uz gastrektomiju zahtjevaju distalnu ezofagektomiju. Gastrektomija je gotovo pravilo za karcinome srednje trećine želuca. Karcinom distalnog želuca moguće je liječiti na oba načina, iako se prednost daje subtotalnoj resekciji, budući da je dokazano da gastrektomija ne produžuje stopu preživljenja dok istodobno povećava stopu postoperativnog morbiditeta.

Vrlo kompleksna tema o kojoj i danas postoje brojne rasprave je opseg limfadenektomije. Limfna drenaža želuca odvija se u perigastrične, paragastrične i udaljenje limfne čvorove.

Tablica 3. Lokalizacija skupina limfnih čvorova

GRUPA	LOKALIZACIJA
1	Desni parakardijalni
2	Lijevi parakardijalni
3	Mala krivina
4sa	Kratke želučane arterije
4sb	Lijevi gastroepiploični
4d	Desni gastroepiploični
5	Suprapilorični
6	Infrapilorični
7	Uz lijevu želučanu arteriju
8a	S prednje strane zajedniče jetrene arterije
8p	Sa stražnje strane zajedniče jetrene arterije
9	Uz celijačni trunkus
10	Hilus slezene
11p	Proksimalni splenični
11d	Distalni splenični
12a	S lijeve strane hepatoduodenalnog ligamenta
12b,p	Sa stražnje strane hepatoduodenalnog ligamenta
13	Retropankreatični

14v	Uz gornju mezenteričnu venu
14a	Uz gornju mezenteričnu arteriju
15	Uz srednju količnu arteriju
16a1	Uz hijatus aorte
16a2,b1	Paraaortalni srednji
16b2	Paraaortalni donji

Obzirom na navedene skupine limfnih čvorova njihova se disekcija dijeli na D1, D2, D3, što uključuje i paraaortalne limfne čvorove. U Japanu se resekcija želuca s pridruženim limfnim čvorovima označava počevši od R0 do R4. Gastrektomija s nepotpunom disekcijom limfnih čvorova opisuje se kao R0. R1 resekciji pripada kompletno odstranjenje svih N1 limfnih čvorova. R2, R3 i R4 resekcija uključuje gastrektomiju uz kompletno odstranjenje N2, N3 i N4 grupa limfnih čvorova, koji ovise o lokalizaciji primarnog tumora. Profilaktička resekcija limfnih čvorova danas je rutinska praksa u Japanu, gdje se resekcija limfnih čvorova proširuje jedan nivo iznad verificiranog limfnog širenja (24).

Zapadne zemlje definiraju grupe limfnih čvorova obzirom na njihovu anatomsku lokalizaciju, neovisno od položaja primarnog tumora. Proširena profilaktička limfadenektomija se rijetko izvodi u SAD-u i zapadnim europskim zemljama, u odnosu na učestalost njezine primjene u Japanu.

U zapadnim se zemljama R0 resekcija odnosi na nepotpuno odstranjenje perigastričnih limfnih čvorova. Kompletno odstranjenje svih perigastričnih limfnih čvorova pridruženo gastrektomiji označava R1 resekciju. R2 resekciju dobit ćemo ukoliko R1 pridodamo odstranjenje svih limfnih čvorova uzduž glavnih arterija želuca. R3 resekcija se nadovezuje na R2 uz odstranjenje limfnih čvorova uzduž trunkusa celijakusa. Ukoliko R3 resekciji pridodamo poaraaortalne limfne čvorove dobili smo R4 resekciju (21).

Rane studije zapadnih zemalja nisu uspjele dokazati prednost D2 nad D1 limfadenektomijom. Pacijente podvrgnute D2 limfadenektomiji pratila je znatno veća stopa morbiditeta i mortaliteta, dok je stopa petogodišnjeg preživljenja bila podjednaka kao i kod pacijenata s učinjenom D1 limfadenektomijom. Zaključak ovih studija je da veća stopa mortaliteta u pacijenata s D2 limfadenektomijom poništava bilo kakav pozitivan učinak na

preživljenje dobiveno izvođenjem D2 procedure. Za razliku od njih, japanski autori su uspjeli proširenom limfadenektomijom znatno poboljšati preživljenje (25, 26).

Razlika u rezultatima između ove dvije skupine studija leži vjerojatno u iskustvu kirurga koje je u slučaju zapadnih studija bilo znatno manje. Postupak nije bio standardiziran, a u analizi su uzeti rezultati iz više centara sa različitom razinom iskustva i broja pacijenata. Naknadnom analizom rezultata randomizirane nizozemske studije je dokazano da D2 limfadenektomija smanjuje incidenciju regionalnog povrata bolesti i time produžuje petnaestogodišnje preživljenje u odnosu na D1 limfadenektomiju (27). Ovime se ipak dokazala učinkovitost i potreba za D2 limfadenektomijom.

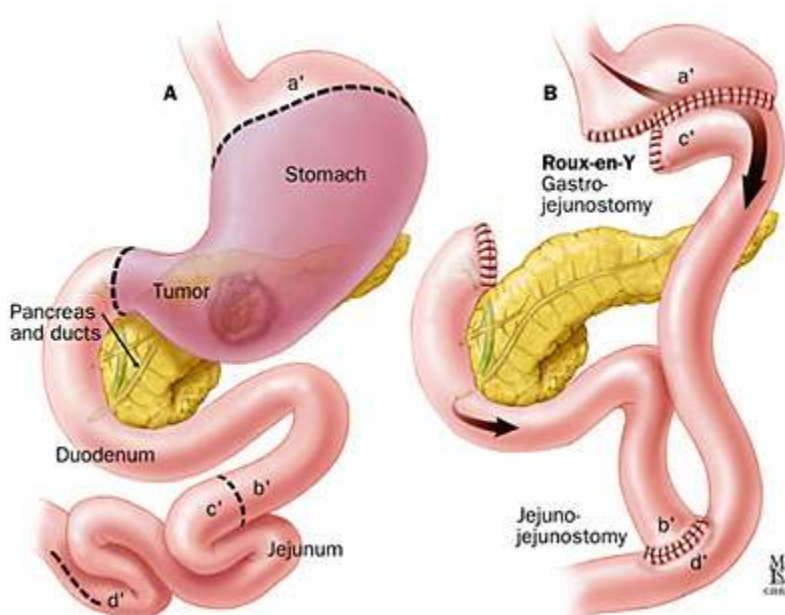
Zbog česte zahvaćenosti limfnih čvorova hilusa slezene, neko je vrijeme rutinska splenektomija pratila standardnu operaciju karcinoma želuca. Međutim, njezino je rutinsko izvođenje povećalo stopu morbiditeta kurativne gastrektomije (28). Slične je rezultate pokazala distalna resekcija pankreasa, te je zaključeno da se rutinska splenektomija i distalna pankreatektomija ne bi trebale izvoditi (29). Resekcija je ovih organa indicirana samo u slučaju direktne invazije tumorom.

Velika studija, provedena od strane American College of Surgeons analizirala je rezultate kirurškog liječenja karcinoma želuca u SAD-u (30). Studija je potvrdila da su najvišu stopu preživljenja imali pacijenti stadija I čistih resekcijskih rubova. U samo 14 % pacijenata odstranjeni su celijačni limfni čvorovi što odgovara japanskoj R2 resekciji. U usporedbi s retrospektivnim podacima prikupljenih iz 56 japanskih centara vidljive su prognostičke i klasifikacijske razlike. Gastrični i perigastrični limfni čvorovi bili su uključeni u disekciju u samo 48% slučajeva te su pokazivali zahvaćenost karcinomom u 67% slučajeva. Vrlo malom broju pacijenata odstranjeni su limfni čvorovi uz spleničnu (8%) i hepatalnu arteriju (6%). Celijačni limfni čvorovi pokazuju znakove zahvaćenosti metastazama u 57% slučajeva, dok su splenični i limfni čvorovi uz hepatalnu arteriju bili pozitivni u 37% slučajeva. Ukupna je stopa preživljenja nakon resekcije iznosila 19% (obzirom na TNM stadij I (50%), II (29%), III (13%) te IV (3%)). Podaci ACS-a pokazuju manju incidenciju stadija I u odnosu na stadije III i IV. Svaki stupanj posebno, kao i opća stopa petogodišnjeg preživljenja su mnogo manji u odnosu na Japan (19% : 56%). Iako su rezultati ove studije lošiji u odnosu na pojedinačne institucije SAD-a smatramo ih reprezentativnim (30).

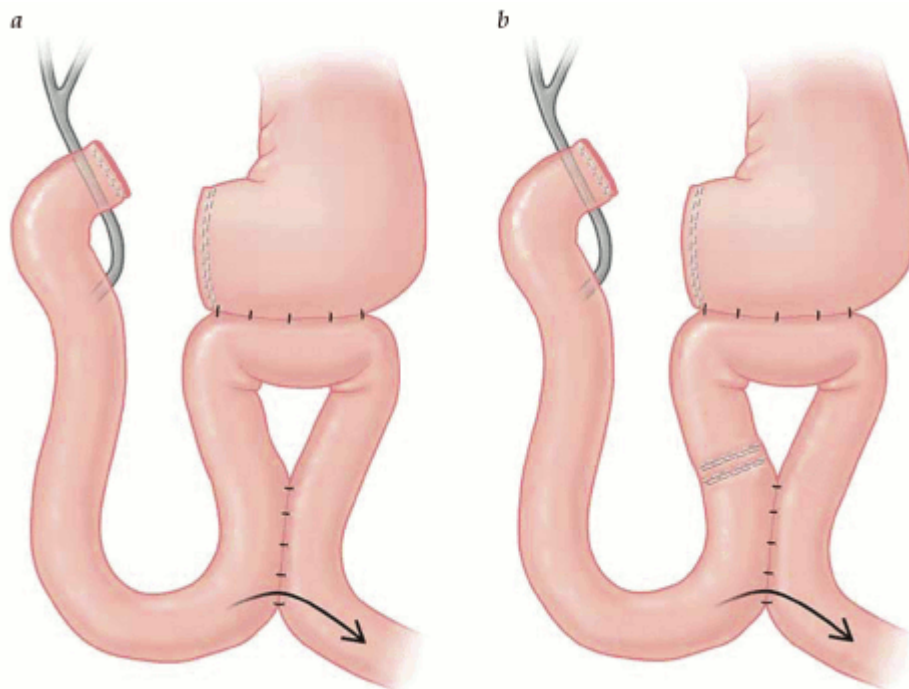
4.1. Radikalno kirurško liječenje

Opseg resekcije želuca i limfnih čvorova su ključne odrednice radikalne resekcije. Adekvatna gastrektomija zahtjeva histološki negativne resekcijske rubove. Proksimalno smješteni tumori iziskuju gastrektomiju dok se subtotalna resekcija najčešće može izvesti kod distalno smještenih tumora. Zbog intramuralnog širenja nužno je proširiti resekcijske rubove 5cm kod intestinalnog tipa tumora, odnosno 10cm kod difuznog tipa. Ukoliko je nemoguće proširiti resekcijske rubove i time postići histološki negativne rubove prognoza je izuzetno loša. Ukoliko se na histološkim rubovima nađu znakovi tumora, tumor se klasificira kao stadij IV.

Gastrektomija u većini slučajeva nosi rizik od većeg morbiditeta. Morbiditet je povezan sa samim opsegom resekcije kao i potrebom za splenektomijom. Nakon gastrektomije zbog tumora korpusa i fundusa najčešći način uspostave kontinuiteta je formiranje ezofagojejunalne anastomoze Roux-en-Y vijugom. Formiranje ove anastomoze nakon gastrektomije smatra se znatno boljom opcijom od proksimalne resekcije zbog manjeg refluksa alkalnog crijevnog sadržaja. Roux-ova vijuga je duga 60cm s ciljem prevencije povrata alkalnog sadržaja. Također je moguće formirati različite spremnike od vijuge jejunuma međutim, ti zahvati predstavljaju zahvate povećanog rizika. Moguća je uspostava kontinuiteta terminolateralnom ezofagojejunalnom anastomozom po Braunu. Važno je prevenirati dotok žuči i pankreatičnog soka u bataljak želuca ili jednjak. Iz tog razloga ovom se metodom kreira enteroenteralna anastomoza, koja daje oblik grčkog slova omega.



SLIKA 9. Prikaz formiranja Roux-en-Y anastomoze nakon subtotalne resekcije (Preuzeto sa: www.gastrictraining.com)



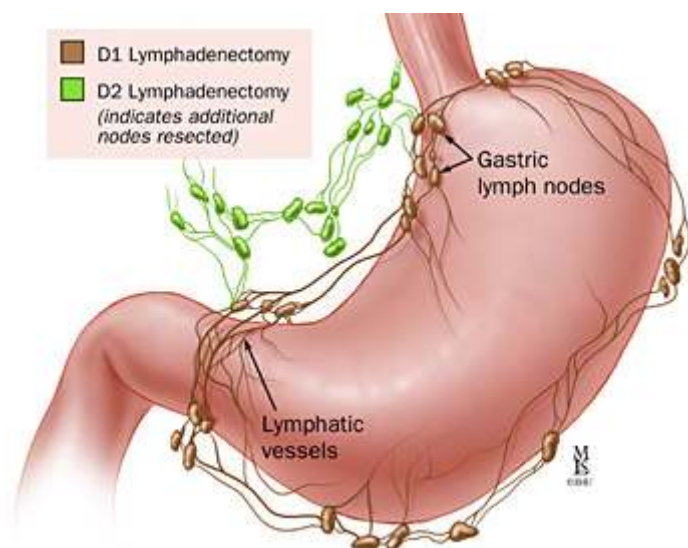
Slika 10. Prikaz Braunove enteroenteralne anastomoze (Preuzeto sa: www.acssurgery.com)

Također, kurativne resekcije tumora želuca danas se mogu izvoditi i laparoskopski. Danas je u SAD-u ovo standardni postupak u pacijenata s ranim stadijem adenokarcinoma. Retrospektivne studije pokazuju prihvatljivo petogodišnje preživljenje u pacijenata s učinjenom gastrektomijom laparoskopskim putem. Ovom metodom postignut je brži postoperativni oporavak i manje komplikacija kao posljedica kirurškog liječenja. Ipak, potrebne su veće randomizirane studije kako bi potvrdile jednaku učinkovitost primjene ovog postupka liječenja i u pacijenata s uznapredovalom bolešću (31).

4.2. Limfadenektomija

Već je navedeno da Japanci ističu veliku važnost limfadenektomije u liječenju karcinoma želuca. Japanese Research Society for Gastric Cancer definira kurativnu resekciju kao resekciju kod koje nema infiltracije peritoneuma, seroze ili udaljenih metastaza te kod koje se učini limfadenektomija jednog reda limfnih čvorova iza posljednjeg tumorom zahvaćenog reda limfnih čvorova.

Disekcija limfnih čvorova povećava vjerojatnost izlječenja i perioperacijskih komplikacija. Prema japanskoj klasifikaciji kod gastrektomije R0 ne uklanjaju se limfni čvorovi, kod R1 uklanjaju se čvorovi grupe N1 (pretežno perigastrični) uz poštedu velike većine velikog omentuma. Modifikacija ove operacije koja uključuje gastrektomiju, parcijalnu limfadenektomiju s uklanjanjem velikog omentuma je najčešće izvođena operacija karcinoma želuca na Zapadu. Unazad nekoliko godina pokušava se doći do koncenzusa problematike, te se većina autora slaže da je standardna D2 limfadenektomija standard uz očuvanje slezene i distalnog pankreasa, ukoliko limfni čvorovi hilusa nisu zahvaćeni. U literaturi se danas najčešće govori o D0 do D4 limfadenektomiji pa je tako svaka disekcija manja od D1, D0 disekcija. D1 limfadenektomija podrazumjeva odstranjenje perigastričnih limfnih čvorova uz veliku i malu krivinu želuca. D2 disekcija uključuje odstranjenje limfnih čvorova uz celijačni trunksus, a. hepaticu communis, a. lienalis te a. gastricu sinistru uz D1 disekciju. Ukoliko na prethodnu disekciju pridodamo odstranjenje hepatoduodenalnog ligamenta, korijena mezenterija, pankreatične limfne čvorove te splenektomiju riječ je o disekciji D3. D4 disekcija uključuje disekciju retroperitonealnih paraaortalnih i parakoličnih limfnih čvorova pridodanih D3 disekciji. Japanese Research Society for Gastric Cancer u kurativno odstranjenje limfnih čvorova uključuje jednu razinu više od one koja je patološki zahvaćena. D2 limfadenektomija se u Japanu izvodi u ranijem stadiju bolesti dok se D3 i D4 izvode kod uznapredovalih karcinoma.



SLIKA 11. Prikaz limfadenektomije kod karcinoma želuca (Preuzeto sa: [www. gi.jhsps.org](http://www.gi.jhsps.org))

Disekcija limfnih čvorova započinje uz gastrododenalnu arteriju sve do ishodišta hepatalne arterije. Disekcija se nastavlja uz a. hepaticu communis sve do celijačnog trunkusa, nakon čega se nastavlja duž a. lienalis sve do hilusa slezene. Kako bi se olakšala limfadenektomija potrebno je prethodno mobilizirati distalni dio gušterače. Iako se proširivanjem limfadenektomije povećava vjerojatnost da će limfni čvorovi zahvaćeni tumorom biti odstranjeni, kao standard liječenja, proširena D3 disekcija nema prednost pred D2 disekcijom. Retrospektivna studija u Japanu (Japan Clinical Oncology Group study) pokazala je manje preživljenje u pacijenata s učinjenom D2 disekcijom kojoj je pridodana disekcija paraaortalnih limfnih čvorova u odnosu na samu D2 limfadenektomiju, međutim u istoj je studiji dokazano da disekcija limfnih čvorova uz gornju mezenterijalnu venu, ne treba biti učinjena u sklopu D2 limfadenektomije, čak ni kod distalnih tumora upravo zato jer se povećava perioperacijski mortalitet i morbiditet (32).

Burzektomija, odstranjenje peritonealnog pokrivača gušterače i poprečnog debelog crijeva, preporuča se za tumore koji zahvaćaju serozu i stražnji želučani zid. Unatoč tome, do danas ne postoje čvrsti dokazi da je time smanjen rizik od regionalnog povrata bolesti, time i dužeg preživljenja (32).

Pozitivni limfni čvorovi smatraju se važnim prognostičkim čimbenikom. Danas razlikujemo dva pristupa u individualnoj procjeni zahvaćenosti limfnih čvorova. Jedan od njih je kompjuterski program koji su razvili Muruyama i suradnici. Ovaj program omogućuje izračun rizika pozitivnih limfnih čvorova na temelju baze u kojoj se nalaze podaci preko 8000 upisanih bolesnika. Rizik infiltracije limfnih čvorova se procjenjuje na temelju osnovnih parametara tumorske bolesti poput veličine, lokacije i dubine invazije primarnog tumora uz njegov makroskopski izgled, stupanj diferencijacije i tip tumora. Procjenjuje se da ovaj program omogućuje adekvatnu limfadenektomiju u značajnih 95% pacijenata. Na ovaj program se nadovezuje QUEEN, Quality Assured Efficient Engineering of Feedforward Neural Networks with Supervised Learning, koji omogućava još točniju procjenu metastaza u limfnim čvorovima. Drugi način procjene je određivanje sentinel limfnih čvorova.

4.2.1. Sentinel limfni čvorovi

Zadnjih godina u proučavanju tijeka limfe koristi se limfatičko mapiranje i tehnika obilježavanja sentinel limfnih čvorova. Najčešće upotrebljavane boje za ovaj postupak su indigo-karmin, metilensko plavilo, indocijanin zelenilo i aktivni ugljen. Njihovo brzo širenje

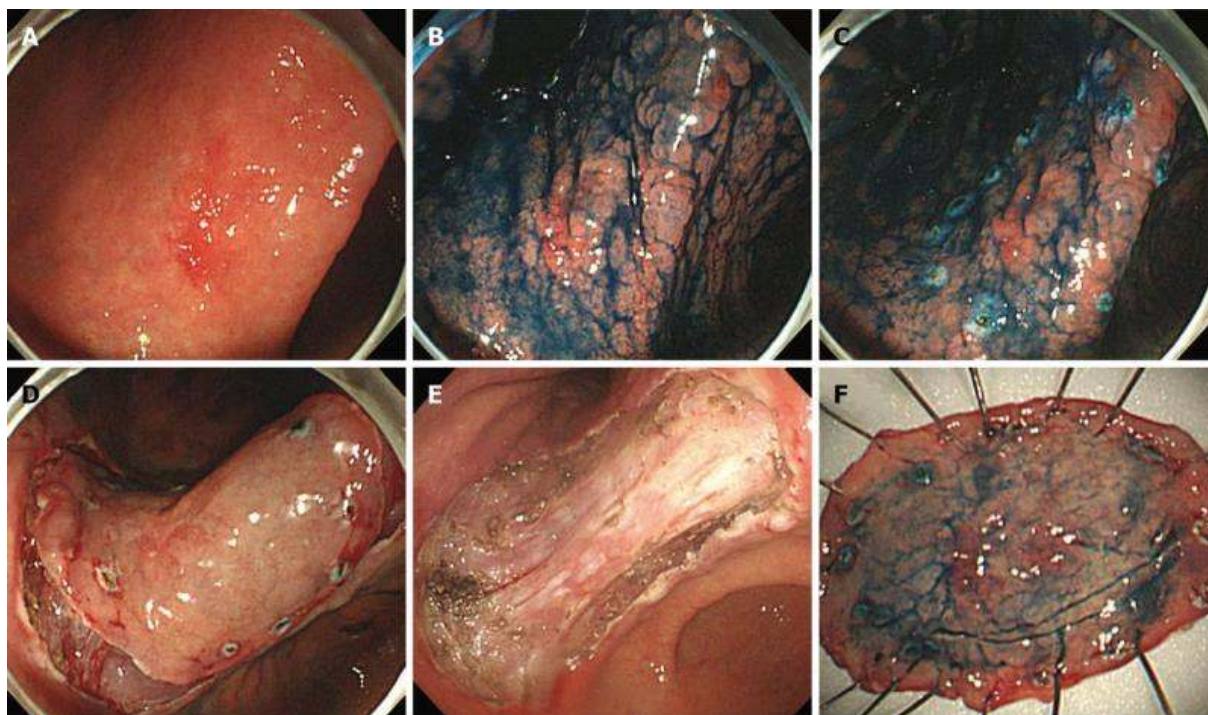
limfnim putevima omogućuje brzu detekciju pozitivnih limfnih čvorova unutar nekoliko minuta. Boje nam omogućuju da intraoperacijski lociramo pozitivne limfne čvorove. Upotreba gama kamere omogućuje točnije određivanje stupnja radioaktivnosti. Određivanje sentinel limfnih čvorova danas je standardni postupak kod karcinoma dojke i melanoma, ali u posljednje vrijeme sve veću ulogu ima i kod ostalih malignoma. Limfatičko mapiranje intraabdominalnih puteva ima veliku važnost u identifikaciji atipičnih puteva širenja malignih stanica. Ovaj način omogućuje proširenje opsega limfadenektomije i time veću vjerojatnost uklanjanja pozitivnih limfnih čvorova. Aplikacija radioaktivnih izotopa poput tehnecija također s velikom točnošću definira limfne puteve i pomaže detekciji sentinel limfnog čvora. Glavni problem intraoperacijskog obilježavanja limfnih puteva kod karcinoma želuca je bogata limfna opskrba i česti nalaz skip lezija što je posljedica blokade tijeka limfe tumorskim procesom. Često se na histološkim rezovima previde mali limfni čvorovi. Zbog poštivanja načela onkološkog radikaliteta i kompliciranih puteva limfne drenaže na granicama drenažnih područja resekcijom se odstranjuje više susjednih limfnih područja. Prospektivne randomizirane studije pokazuju da je stopa detekcije metastatskih limfnih čvorova znatno veća kod onih pacijenata kojima je apliciran isofluran plavilo u odnosu na one kojima obilježavanje nije provedeno te je učinjena standardna D2 disekcija. Zahvaljujući ovoj spoznaji danas je moguća primjena endolimfatičke kemoterapije nodalnih metastaza mitomicinom C. Obzirom da želudac ima četiri glavna područja limfnih puteva (trunkus celijakus, jetra, medijastinum i retroperitoneum) potrebno je dodatno istražiti ovu tehniku određivanja sentinel limfnog čvora kako bi se u budućnosti selektivna limfadenektomija kod ranog stadija karcinoma želuca mogla ograničiti na područje detekcije sentinel čvora. Također, točna identifikacija puteva limfe iz primarnog tumora može pomoći da se otkriju skip lezije otkrivanjem aberantne limfne drenaže i time postigne odgovarajući radikalitet (33).

4.3. Rani karcinom želuca

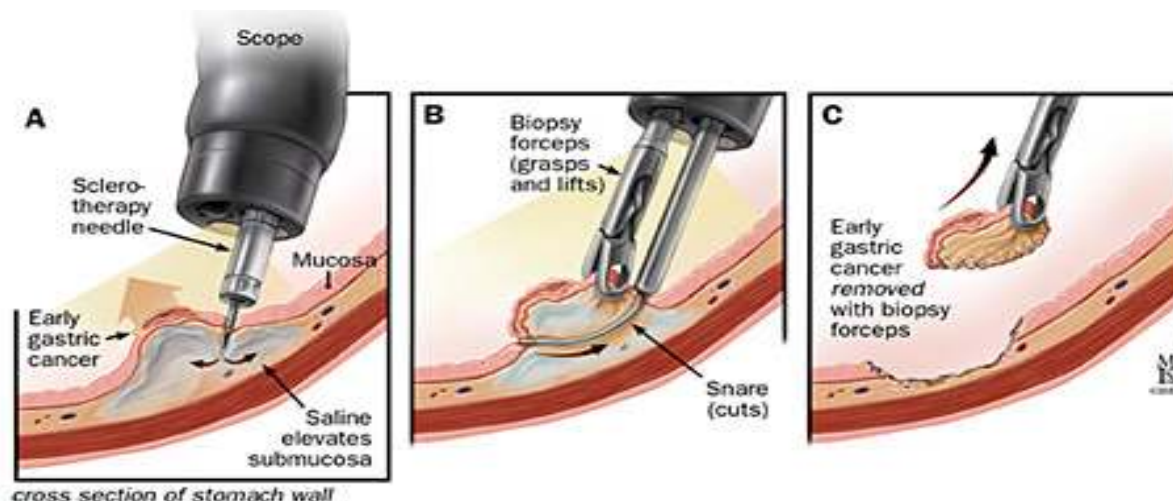
Rani karcinom je ograničen na mukozu i submukozu te u liječenju predstavlja različit entitet od uznapredovalog karcinoma koji se proširio dublje od muskularis proprie. Sam izraz rani karcinom želuca odnosi se isključivo na karakteristične promjene primarne lezije bez obzira dali su već prisutne metastaze u limfnim čvorovima ili one hematogeno proširene. Iz ovih razloga predložen je termin superficijalni karcinom želuca koji opisuje histopatološke

karakteristike lezije koje bi ga razlikovale od onog karcinoma koji je dao metastaze a ograničen je na mukozu i submukozu (25).

Japansko gastroenterološko endoskopsko društvo nakon definiranja koncepta ranog karcinoma želuca podijelilo ga je prema makroskopskoj morfologiji u tri osnovna tipa. Tip 1, polipoidni ili protrudirajući, tip 2 ili superficijalni tip te tip 3 ili ekskavirajući tip. Superficijalni tip dodatno se dijeli u tri podtipa: uzdignuti (2a), ravni (2b) te duboki (2c). Ova klasifikacija čini osnovu komunikacije između radiologa, patologa i kirurga. Temeljem klasifikacije donešena je odluka da je adekvatna resekcija dostatna u liječenju ovog tumora (26). Tumor je moguće odstraniti endoskopskom mukoznom disekcijom (ESD) ili endoskopskom mukoznom resekcijom (EMR) korištenjem dijatermijskog noža. Ovim tehnikama moguće je u visokom postotku potpuno odstranjenje tumora manjih od 2cm. Dokazano je da rani karcinom s malom vjerojatnošću dovodi do nastajanja skip lezija. Ukoliko sumnjamo da je moguće zahvaćanje limfnih čvorova uz ESD radi se i LLND, laparoskopska disekcija limfnih čvorova. Ovom tehnikom moguće je na vrijeme otkriti potencijalne metastaze u limfnim čvorovima te izbjeći kasnije opsežne operacije. U slučaju metastaza u limfnim čvorovima liječenje se provodi klasičnom gastrektomijom uz proširenu disekciju limfnih čvorova (34,35).



SLIKA 12. Prikaz endoskopske mukozne disekcije kod ranog karcinoma želuca (Preuzeto sa: www.scidoc.org)



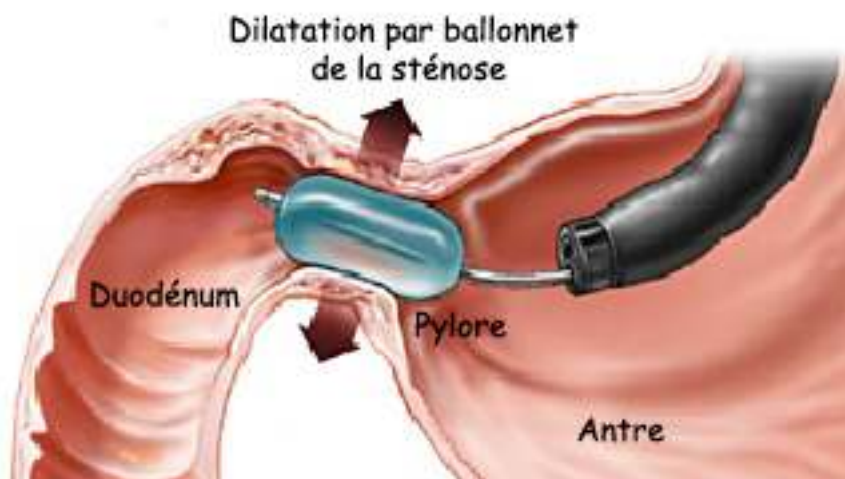
SLIKA 13. Prikaz endoskopske mukozne resekcije u liječenju ranog karcinoma želuca (Preuzeto sa: www.gi.jhsps.org)

S ovim načinom liječenja ne slažu se svi autori. Tako neki predlažu da je resekcija R2 potrebna već i kod ranih karcinoma budući da 10% njih daje metastaze u limfne čvorove. Incidencija pozitivnih limfnih čvorova direktno je ovisna o dubini invazije koja kod mukoznih karcinoma iznosi oko 3% dok kod submukoznih vjerojatnost raste na 20%. Kod karcinoma koji veličinom ne prelaze 10mm u maksimalnom promjeru te su ograničeni na mukožu moguće je liječenje R1 resekcijom. Petogodišnje preživljenje pacijenata sa ranim karcinom iznosi između 70% i 95% ovisno o nalazu limfnih čvorova. Usprkos visokom stupnju preživljenja ovi karcinomi čine svega 10-15% svih otkrivenih karcinoma želuca u SAD-u i zapadnim zemljama Europe.

4.4. Palijacijsko liječenje

Palijacijsko liječenje služi liječenju komplikacija bolesti kao što su krvarenje, opstrukcija i ostale tegobe koje smanjuju kvalitetu života. Ovaj način liječenja ne služi izliječenju osnovne bolesti. Ukoliko je maligna bolest proširena, a ne dolazi do krvarenja ili opstrukcije pacijenti se ne podvrgavaju operativnom zahvatu. Ukoliko je opstrukcija zahvatila proksimalni dio želuca operaciju je moguće zamijeniti endoskopskom terapijom laserom ili uvođenjem cijevi u jednjak endoskopskim putem. Endoskopskim putem moguće je zaustaviti krvarenje i na taj način izbjeći rizik koji za sobom nosi operacija. Dokazana je i palijativna uloga radioterapije kod pacijenata sa istim komplikacijama. Ukoliko endoskopskim putem ili radioterapijom nije moguće smanjiti komplikacije koje ugrožavaju pacijenta pristupa se

operaciji. Palijacijske resekcije kod opstrukcije imaju prednost u odnosu na operacije premoštenja koje dovode do poboljšanja u manje od 50% pacijenata. Niti jedna do sada prospektivna studija nije pokazala da sama resekcija produljuje preživljenje kod osoba sa difuznom metastatskom bolešću. Najčešći zahvati premoštenja su anastomoza između želuca i jejunuma po metodi Braun. Ukoliko nije moguće izvesti premoštenje, mogu se kreirati hranidbene stome. Ovdje se stijenka želuca (kod proksimalnih tumora) ili tankog crijeva (kod distalnih tumora) kirurškim zahvatom dovodi u komunikaciju s kožom te se postavlja sonda za hranjenje. Tada govorimo o gastrostomi, odnosno jejunostomi. Pacijenti se hrane ili usitnjenom svakodnevnom hranom ili posebnim pripravcima. Ukoliko se radi o krvarenju iz tumora koje nije moguće kontrolirati endoskopskim putem, potrebno je kirurško liječenje koje može uključivati i resekciju želuca ili čak gastrektomiju. Na isti je način proučavan učinak kemoterapije na kvalitetu i produljenje života te je dokazan učinak u poboljšanju komplikacija bolesti te skromno produljenje života. Kombinirana uporaba radioterapije i kemoterapije nije pokazala prednost pred kemoterapijom. Endoskopska palijacija uključuje resekciju polipoidnog tumora uz pomoć dijatermijskog noža, termičkom ili netermičkom destrukcijom te injekcijama alkohola. U destrukciji tumorskog tkiva koristi se i Nd:YAG laser koji infracrvenim zrakama odstranjuje tumor. Danas je rijetko u uporabi zbog visoke cijene iako je pogodan kod odstranjenja masa koje opstruiraju lumen ili krvare. Fotodinamska terapija (PDT) najčešće je korištena netermijska metoda pri kojoj se intravenski ili oralno u organizam unosi fotosenzitivni lijek. PDT se koristi kod manjih tumora debljine do 2cm zbog slabe mogućnosti prodiranja boje u tkivo. Još jedna negativna strana primjene ove metode je rizik odgođenog krvarenja kao posljedica nekroze. Moguća je injekcija čistog etanola u tumorsko tkivo. Ova metoda se do sada pokazala sigurnom i učinkovitom, jedino što se ne može predvidjeti dubina prodiranja alkohola u tkivo, a time i njegova adekvatna doza. Upotreba lokalnih citostatika direktnim injiciranjem u tumor moguće je koristiti u svrhu palijacijskog ili adjuvantnog liječenja. Dokazano je da prijeoperacijska primjena OK-432 poboljšava petogodišnje preživljenje kod karcinoma želuca, stadij III. Također, jedan često primjenjivan palijacijski postupak je endoskopska dilatacija piloričke opstrukcije. Dilatacija se izvodi uz pomoć samoekspandirajućih stentova ili uz pomoć balona ispunjenih zrakom, vodom ili kontrastom.



SLIKA 14 . prikaz endoskopske dilatacije balonom u području pilorusa (Preuzeto sa: [www. survivinginfantsurgery.wordpress.com](http://www.survivinginfantsurgery.wordpress.com))

Ukoliko se palijativni postupci provedu na odgovarajući način pacijentu će se omogućit konzumacija tekuće hrane i pića čime se povećava kvaliteta života.

4.5. Adjuvantna terapija u liječenju karcinoma želuca

Uloga adjuvantne terapije u liječenju karcinoma želuca najviše dolazi do izražaja ukoliko se pojave lokalni recidivi bolesti. U tim se slučajevima najčešće koristi adjuvantna radioterapija. Iako je, karcinom želuca radiorezistentan, pokazalo se da radioterapija kod lokalnih recidiva daje dobre rezultate. Najbolja je primjena radioterapije intraoperacijski, jer se time minimalizira učinak zračenja na okolne organe. Prema nekim rezultatima u Japanu dokazano je bolje preživljenje kod pacijenata koji su nakon kirurškog odstranjenja tumora podvrgnuti radioterapiji. Upravo ovaj redoslijed liječenja, kirurško odstranjenje potom zračenje, daje najbolje učinke. Nažalost, nije rijetkost da je tumor u trenutku dijagnoze široko proširen i neresektabilan. U tom slučaju redoslijed liječenja će se obrnuti te će prvo doći do primjene radioterapije u svrhu smanjenja tumora i mogućnosti njegove resekcije. Nažalost, nema dokaza da prijeoperacijska primjena zračenja utječe na dužinu preživljenja (36). Razlikujemo i sistemsku primjenu adjuvantne kemoterapije koja se koristi kod karcinoma želuca. Kako bi se povećale šanse izlječenja, budući da se karcinom često dijagnosticira u uznapredovalom stadiju te je velika vjerojatnost da su tumorske stanice diseminirane bez obzira na nemogućnost dokazivanja metastaza. Najčešće korišteni kemoterapeutici u liječenju

karcinoma želuca su mitomicin C, doxorubicin, 5-fluoruracil i nitrozourea. Za sada nema jasnih dokaza da je nakon resekcije karcinoma primjenom kemoterapije postignuto produljenje preživljenja stoga se adjuvantna kemoterapija rutinski ne preporučuje. Također, ni postoperativna primjena kemoterapije i radioterapije nije se pokazala učinkovitom. Kao adjuvantni oblik terapije danas se koriste i hipertermijska peritonealna perfuzija citotoksičnim agensima, te njihova lokalna primjena u svrhu eradikacije lokalnih peritonealnih metastaza.

Mišljenja se razlikuju i u primjeni adjuvantne kemoterapije, s kojom se u Japanu počinje neposredno tijekom poslijeoperacijskog perioda, dok se njezina primjena u zapadnim zemljama nije pokazala korisnom. Rezultati određenih studija pokazuju korist njezine primjene u pacijenata s neadekvatnom lifadenektomijom. Njezina primjena u zapadnim zemljama ostaje ograničena na prijeoperacijski period u svrhu smanjenja tumora. Unatoč njezinoj neoadjuvantnoj primjeni, još uvijek ne nalazimo studije koje potvrđuju njezin utjecaj na dugoročno preživljenje (37).

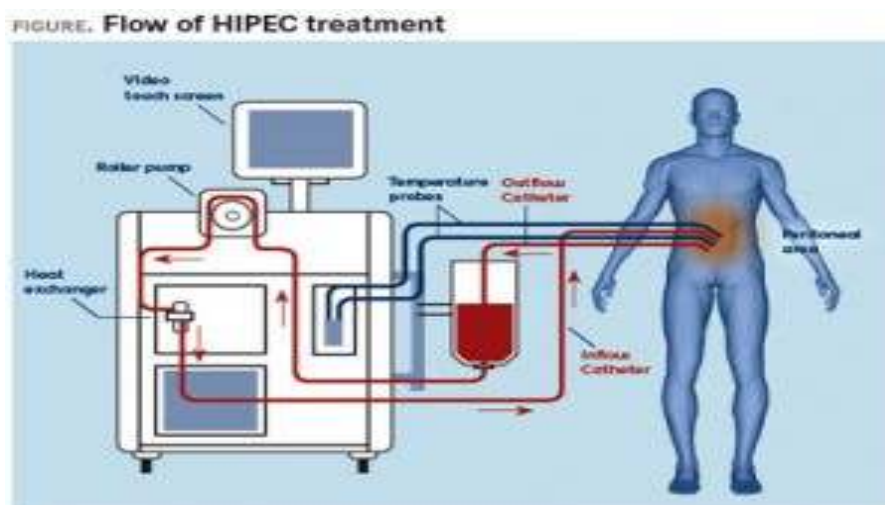
Nakratko bih željela spomenuti uporabu imunoterapije, koja će bi mogla imati veću ulogu u budućnosti liječenja karcinoma želuca. U pacijenata s ovom malignom bolesti zabilježena je povišena ekspresija epidermalnog čimbenika rasta tumora kao i čimbenika rasta vaskularnog endotela i njihovih receptora. Blokirajući njihove receptore, proizvedena su monoklonska protutijela koja pomažu kontroli bolesti. Transtuzumab koji blokira EGF receptore te bevacizumab, blokirajući VEGF receptore u kombinaciji s kemoterapijom polažu nadu u izlječenje.

4.6. HIPEC (Intraperitonejska hipertermička kemoterapija)

Na obdukciji je utvrđeno da samo 40% pacijenata ima metastaze u jetri dok su kod većine prisutne peritonealne karcinomatomske stanice. Peritonej je najčešće mjesto lokacije recidiva čak i nakon opsežnih limfadenektomija primjenjenih nakon gastrektomije. Dva su izvora slobodnih tumorskih stanica u peritonealnoj šupljini. Jedan od njih je ljuštenje tumorskih stanica od primarnog tumora, dok je drugi izvor kirurško polje resekcije iz kojih maligne stanice ulaze u krv i limfu te dovode do daljnjeg rasapa bolesti. Moguće je da se i same stanice tijekom operacije primarnog tumora oslobađaju te s lakoćom implantiraju na ranjavu površinu s koje je tumor odstranjen. Preživljenju ovako implantiranih tumorskih stanica pridonosi fibrozni eksudat koji se oslobađa te ih na taj način štiti od imunološkog sustava domaćina. Ovi događaji se zajedničim imenom nazivaju „zarobljivanje tumorskih

stanica“ prema Sugarbeckaru. Ove su promjene bitne kako bismo lakše razumjeli principe adjuvantne perioperativne intraperitonejske kemoterapije. Peritonejska diseminacija malignih stanica jedan je od glavnih uzroka neuspjeha liječenja. Prema novijim studijama učestalost peritonealnih recidiva iznosi 53,3% (38). Ovo istraživanje je potvrdilo da su invazija seroze, scirozna stromalna reakcija te ženski spol neovisni čimbenici nastanka peritonealne diseminacije. Primjena HIPEC-a u ovih pacijenata predstavlja veliki izazov.

HIPEC omogućuje primjenu visokih doza kemoterapeutika u trbušnu šupljinu. Ovom metodom liječenja odstranjuje se tumorsko tkivo u što većem opsegu. Odstranjenje uključuje gastrektomiju te resekciju susjednih organa i tumorskih depozita na peritoneumu. Peritonealne tumorske depozite moguće je ukloniti i elektrokoagulacijom. Nakon što su poduzete sve mjere smanjenja i odstranjenja tumorske mase slijedi ispiranje peritonealne šupljine zagrijanim kemoterapeuticima na temperaturi od 43⁰ C te njihova primjena kroz 90min. Ukoliko se sve kirurške tvorbe prije tretmana smanje na veličinu od 3mm povećat će se učinak kemoterapije. Dokazano je statistički značajno povećano petogodišnje preživljenje bolesnika s dijagnozom karcinoma želuca koji se proširio na serozu nakon primjene HIPEC-a (39).



SLIKA 15. Primjena intraperitonejske hipertermičke kemoterapije nakon tumorske resekcije (Preuzeto sa: www.iqaqurion.com)

4.7. Komplikacije kirurškog liječenja karcinoma želuca

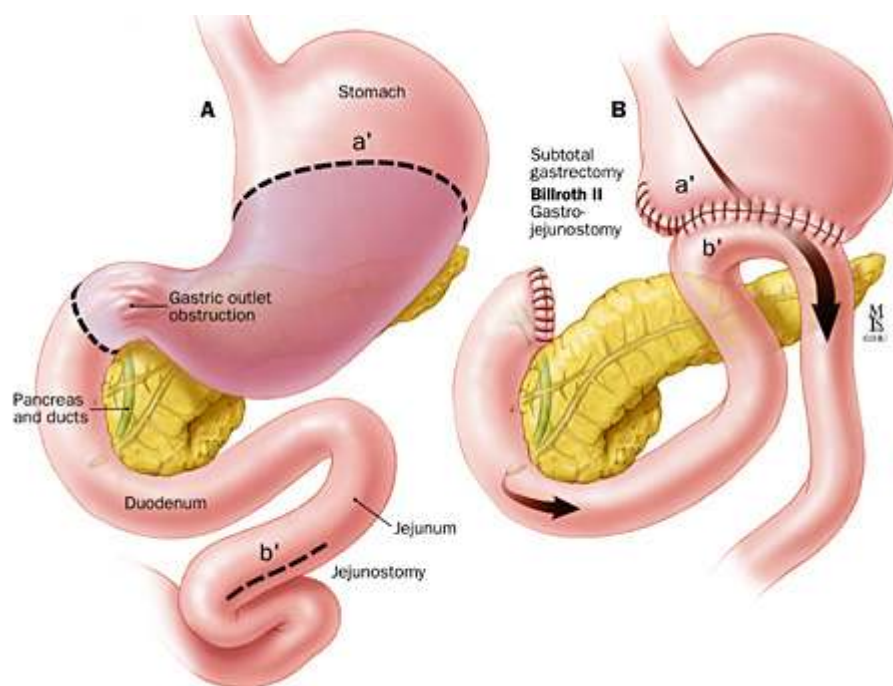
Obzirom na vrijeme nastupa komplikacije kirurškog liječenja karcinoma svrstavamo u rane i kasne. Neke od najčešćih ranih komplikacija su dehiscencija anastomoze, ulkus na anastomozi, krvarenje, apscesi te rani postoperacijski ileus.

Krvarenje je jedno od najčešćih komplikacija nakon odstranjenja karcinoma kirurškim putem. Rana identifikacija ove komplikacije je od iznimne važnosti. Prilikom izvođenja ezofagoduodenoskopije moguće je istodobno zaustaviti krvarenje spaljivanjem ili sklerozacijom krvne žile. Ukoliko se aktivno krvarenje ne uspije zaustaviti ovim metodama potrebno je pacijenta uputiti na hitnu kiruršku operaciju. Razlog neuspjeha prilikom zaustavljanja krvarenja endoskopskim putem je nemogućnost točne identifikacije točke krvarenja te brzine krvarenja. Endoskopsko zaustavljanje krvarenja praćeno je recidivima u 10-40% slučajeva. Perforacija je često praćena akutno nastalom abdominalnom boli koju pacijent navodi u anamnezi. Radiološki nalaz srpa zraka potvrđuje dijagnozu rupture.

Kronične komplikacije javljaju se kao posljedica operativnih zahvata provedenih u svrhu liječenja bolesti, a odnose se na skup poremećaja koje zajedničim imenom nazivamo postgastrektomički sindrom. Značajan je podatak da će čak četvrtina pacijenata u kojih je izveden kirurški zahvat u svrhu izlječenja razvit postgastrektomični sindrom. Svaku komplikaciju potrebno je liječiti konzervativno kako bi se maksimalno izbjegla potreba za ponovnim operativnim zahvatom.

Dumping sindrom predstavlja prebrzo pražnjenje neprobavljenje hrane u tanko crijevo što rezultira abdominalnim grčevima i mučninom. Javlja se u gotovo polovice pacijenata kod kojih je učinjena parcijalna resekcija želuca. Billroth II operacija je često praćena ovom komplikacijom. Simptomi se javljaju nakon 30min te 2-4h nakon obroka. Obzirom na pojavnost dijelimo ih na rani i kasni dumping sindrom. Rani dumping je mnogo češći i praćen je gastrointestinalnim i vazomotornim simptomima. Neki od tih simptoma su osjećaj punoće u epigastriju, mučnina, povraćanje, abdominalne kolike, nadutost te dijareja. Vazomotorni simptomi koji slijede gastrointestinalne su vrtoglavica, slabost, bljedilo nakon kojeg se javlja crvenilo, znojenje, tahikardija, palpitacije, zamagljen vid uz olakšanje simptoma u uspravnom položaju. Smatra se da su za nastanak tih simptoma odgovorni gubitak želuca kao spremnika hrane uz brzi prelazak hiperosmolarnog sadržaja u crijevo što posljedično dovodi do navlačenja vode i time smanjenje intravaskularnog volumena te pad tlaka. Kao posljedica

velikog sadržaja u crijevima ona se istežu te dolazi do oslobađanja supstanci poput serotonina, neurotenzina te vazoaktivnog intestinalnog polipeptida. Smatra se da njihovo oslobađanje pridonosi vazomotornim simptomima. Pojava kasnog dumping simptoma nadovezuje se na rani ili se javlja izolirano. Praćen je drhtanjem, znojenjem, lupanjem srca te osjećajem slabosti u trajanju 15-20min. Ovi vazomotorni simptomi mogu se ublažiti uzimanjem obroka ugljikohidrata. Pretpostavlja se da su za ove simptome odgovorne visoke koncentracije inzulina potaknute izlučivanjem glukagona koji se oslobađa kao posljedica distenzije crijeva. Nakon određenog vremena moguć je i potpuni nestanak ovih simptoma. U ostalih pacijenata propisuju se dijetetske mjere, zabrana uzimanja tekućine zajedno s obrokom te restrikcija soli u prehrani. Gubitak težine i malnutricija mogu se pojaviti kao jedan od trajnih posljedica ovog sindroma. U dijagnostici ove komplikacije pomažu nam radiološke pretrage. Ovim pretragama moguće je utvrditi prebrzo pražnjenje tekućine iz želuca. U terapiji se primjenjuje oktreotid koji je dugodjelujući antagonist somatostatina te značajno pomaže reducirati simptome dumping sindroma. Ukoliko se konzervativnim liječenjem ne uspiju smanjiti tegobe potrebno je kirurško liječenje.



SLIKA 16. Prikaz Billroth II operacije koja je odgovorna za nastanak komplikacije Dumping sindroma (Preuzeto sa: www.funellbrain.com)

Sindrom aferentne vijuge obično nastaje kao komplikacija operacije Billroth II. Ovom operacijom ostavlja se kratki segment crijeva u kojem potpuna ili djelomična opstrukcija vrlo brzo dovodi do simptoma. Opstrukcija aferentne vijuge dijeli se na akutnu ili kompletnu te

kroničnu ili parcijalnu. Ukoliko je aferentni krak vijuge veličine 10-15 cm moguć je njezin volvulus što će dovesti do akutne opstrukcije. Osim volvulusa uzroci akutne opstrukcije su presavijanje vijuge na anastomozi ili unutarnja hernijacija crijeva. Uzroci parcijalne opstrukcije su nastanak striktura u području anastomoze, vanjski pritisak tumorskom masom, priraslicama ili upalnim procesom. Rezultat opstrukcije je nakupljanje pankreatičnog i žučnog sekreta te povećanje intraluminalnog tlaka. Posljedično dolazi do povrata crijevnog sadržaja u ostatni dio želuca u kojem nalazimo primjese žuči uz odsutnost hrane. Za dijagnostiku ovog sindroma koristimo se CT-om, UZV-om, ili endoskopom. Jedini način liječenja je operacija. Prilikom kirurškog zahvata dolazi do konverzije Billroth II gastrojejunostomije u Roux-ovu-Y gastrojejunostomiju.

Sindrom eferentne vijuge znatno se rjeđe javlja od prethodne komplikacije. Najčešći uzroci njegova nastanka su adhezije, fibrozne stenoze i jejunogastrične intususcepcije. Praćen je simptomima difuzne, grčevite, abdominalne boli uz povraćanje žuči i crijevnog sadržaja. Liječenje je isključivo kirurško te uključuje ovisno o uzročniku adheziolizu, rekonstrukciju anastomoze ili redukciju retroanastomotičke hernije.

Alkalni refluksni gastritis također je jedna od čestih komplikacija nakon restrukcije želuca po Billroth II metodi. Povratak alkalnog crijevnog sadržaja može znatno oštetiti želučanu sluznicu. Refluks je praćen snažnom boli tipa pečenja koja se dodatno pojačava na uzimanje hrane, mučninom i povraćanjem nakon kojih ne dolazi do ublažavanja simptoma, za razliku od sindroma aferentne vijuge. Refluks je često praćen gubitkom težine i anemijom. U dijagnozi je ključna endoskopska pretraga. Prilikom endoskopije uzima se biopat za analizu s ciljem pronalaženja znakova intestinalizacije gastričnih žlijezda, gubitak parijetalnih stanica uz povećanje mucinoznih stanica, upalne promjene, krvarenje i ulceracije. Ukoliko se potvrde nalazi započinje se medikamentozno liječenje. U liječenju se koriste antagonisti H₂ receptora, antacidi ili kolestiramin, te metoklopramid koji potiče motilitet želuca i time ga „čisti“ od crijevnog sadržaja. Ukoliko se simptomi ne povuku potrebna je kirurška rekonstrukcija dugom Roux-ovom-Y vijugom, jer smanjenjuje povrat alkalnog crijevnog sadržaja.

5. ZAKLJUČAK

Sveukupno preživljenje kod karcinoma želuca, tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, pokazuje porast. Njegovu porastu pridonijeli su napretci u tehnikama kirurškog liječenja, multimodalno liječenje kao i otkrivanje bolesti u ranijem stadiju.

Primarna prevencija je svakako, prvi i najvažniji korak koji pridonosi smanjenju incidencije ove bolesti. Potrebna je edukacija šire javnosti o potencijalnim faktorima rizika poput slane hrane, pušenja i eradikacije infekcije *H. pylori* antibioticima. Screening programi ranog otkrivanja bolesti, endoskopija želuca i fluorografija, imaju važnu ulogu prevencije, osobito u područjima visokog rizika poput Latinske Amerike, Istočne Europe te Istočne Azije.

Za rano otkrivene karcinoma kao i one minimalnog rizika zahvaćanja limfnih čvorova preporuča se manje invazivna terapija poput EMR-a ili ESD-a. Unatoč tome, endoskopski i laparoskopski pristupi liječenja onkološke bolesti, još uvijek zahtijevaju potvrdu efikasnosti većim prospektivnim randomiziranim studijama. Danas, zlatni standard u liječenju karcinoma želuca je radikalna gastrektomija s D2 limfadenektomijom. Sve češće je u upotrebi adjuvantna kemoterapija s pozitivnim rezultatima preživljenja. Unatoč tome, prognoza uznapredvalog stadija karcinoma želuca i dalje ostaje loša. Najnovija primjena imunoterapije, transtuzumaba i bevacizumaba, do sada je pokazala dobrinos liječenju, no još uvijek uz premalo dokaza za uvođenje u standardnu terapiju.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem Bogu što sam uz njegov Blagoslov u zdravlju završila još jednu etapu svog života.

Zahvaljujem svojim roditeljima koji su vjerovali i vjeruju u mene i što bi bez njihove bezuvjetne ljubavi i podrške bilo teško stići do cilja.

Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Matiji Horžiću koji mi je svojim konstruktivnim primjedbama, dugogodišnjem iskustvu i savjetima pomogao pri izradi ovog diplomskog rada.

Najdublju zahvalnost zaslužuje dr. sc. Kristijan Čupurdija koji mi je pouzdano i u dobrom raspoloženju često bio na usluzi te nesebično prenosio svoje znanje. Hvala na svesrdnoj potpori, povjerenju i strpljenju.

Zahvaljujem svojim prijateljima koji su mi svojim pozitivnim stavovima otvarali nove vidike, davali snagu i vjetar u leđa. Svatko je pridonio nečim jedinstvenim i neprocjenjivim u određenom trenutku i za cijeli život.

Hvala svima što su mi pomogli da vrijeme mog studija protekne lakše i zabavnije.

„Kada sam zaista počeo voljeti sebe, prestao sam žudjeti za nekim drugačijim životom i mogao sam vidjeti da je sve što me je okruživalo ustvari bilo poziv da rastem i da se razvijam. Danas, ja to zovem zrelost.“

Charlie Chaplin

7. LITERATURA

1. Parkin DM. International variation. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6329-40.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 21;12(3):354-62.
3. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12(2):111-27
4. 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;64:31-49.
5. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer*. 2004 May 1;109(5):737-41.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Bilten. 2007;3
7. McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. *Int J Cancer*. 1980 Apr 15;25(4):431-7.
8. Ramon JM, Serra L, Cerdo C, Oromi J. Dietary factors and gastric cancer risk. A case control study in Spain. *Cancer*. 1993 Mar 1;71(5):1731-5.
9. Gore RM. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am*. 1997 Mar; 35(2):295-310.
10. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):196-201.
11. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975 Jul 12;2(7924):58-60.
12. Huang XE, Tajima K, Hamajima N, Kodera Y, Yamamura Y, Xiang J, et al. Effects of dietary, drinking and smoking habits on the prognosis of gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2000;38(1):30-6.

13. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992 Jul 1;70(1):50-5
14. Falchetti M, Saieva C, Lupi R, Masala G, Rizzolo P, Zanna I, et al. Gastric cancer with high level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol*. 2008 Jun;(6):295-32.
15. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med*. 2001. Jun;344(25):1904-9.
16. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter Pylori. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1994:177-240.
17. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993 Mar;22(1):89-104.
18. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of gastric pathogen Helicobacter pylori. *Nature*. 1997 Aug 7;388(642):539-47.
19. Ito M, Tanaka S, Maeda M, Takamura A, Tatsugami M, Wada Y, et al. Role of the gastrin-gastrin receptor system in the expensive growth of human gastric neoplasmas. *Digestion*. 2008;78(2-3):163-70.
20. Wen S, Moss SF, Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2009 Sep 8;282(1):1-8.
21. Townsend. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practise. 17 ed: Elsevier Saunders; 2004.
22. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, et al. Distribution of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2006. May-Jun;53(69):468-72.
23. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev*. 1986;8:1-27

24. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamaigshi H. Outcome of prophylactic radical lymphadenectomy with gastrectomy in patients with early gastric carcinoma without lymph node metastasis. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1425-30.
25. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, et al. Distribution of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006; 53:468-72.
26. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Cho H, Okamoto K, Hagiwara A, et al. Long-term benefit of extended lymphadenectomy with gastrectomy in distally located early gastric carcinoma. *Am J Surg*. 2000 Aug;180(2):127-32.
27. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde C. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
28. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*. 2006 May;93(5):559-63.
29. Biffi R, Chiappa A, Luca F, Pozzi S, Lo Faso F, Cenciarelli S, et al. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer; low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. *J Surg Oncol*. 2006 Apr 1;93(5):583-92.
30. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993 Nov;218(5):583-92.
31. Moisan F, Norero E, Milnko S, et al. Completely laparoscopic versus open gastrectomy for early and advanced gastric cancer: a matched cohort study. *Surg Endosc*. 2012;26:661-672.
32. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-23.
33. Sano T, Katai H, Sasko M, et al. Gastric lymphadenectomy and detection of sentinel nodes. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:253-258.
34. Abe N, Mori T, Takeuchi H, Yoshida T, Ohki A, Ueki H, et al. Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection. A novel and minimally invasive approach to treating early-stage gastric cancer. *Am J Surg*. 2005 Sep;190(3):496-503.

35. Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, et al. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar, *Gastrointest Endosc.* 2006 Feb;63(2):243-9.
36. Qin HL, Lin CH, Zhang XL, Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma with D2 and D3 surgical resection. *World J Gastroenrol* 2006; 12:7033-37.
37. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;335:11-20.
38. Chen F, Wang C, Harrison LE. Hyperthermia combined with t-BOOH induces autophagic cell death and retardation of S phase in HT-29 colon cancer cells. *Cell Biol Int* 32(7) 715-23, 2008
39. Hall JJ, Loggie BW, Shen P, Beamer S, Case LD, McQuellon R, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2004 May-Jun;8(4):454-63.

8. ŽIVOTOPIS

IME I PREZIME: Stella Miloš

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 30. listopada 1989., Sisak

ŠKOLOVANJE:

1996.-2004. - osnovna škola Ivana Kukuljevića Sakcinskog, Sisak

2004.-2008. – srednja škola Gimnazija Sisak

2008.-2014. – studij medicine, Medicinski fakultet Zagreb

NASTAVNA DJELATNOST

2011. - Demonstrator na Katedri za farmakologiju

RADNO ISKUSTVO

2011. – 2014. - volonter na odjelu abdominalne kirurgije KBC Dubrava

2013. – volonter udruge žena oboljelih i liječenih od raka dojke „Sve za nju“

SUDJELOVANJE NA KONGRESIMA I TEČAJEVIMA

2013. - tečaj kardiopulmonalne reanimacije (KPR) i automatske vanjske defibrilacije (AVD)

2014. – tečaj kirurškog šivanja

2014. - CROSS 10, međunarodni znanstveni kongres studenata i mladih znanstvenika biomedicinskog područja

2014. – stručna razmjena na Malti

ZNANSTVENI I DRUGI PROJEKTI

2014. - sudjelovanje u istraživanju utjecaja BPC 157 proteina na sluznicu želuca nakon ligature a. i v. gastrice sinistre (Katedra za farmakologiju, MEF Zagreb)

2014. – sudjelovanje u istraživanju utjecaja BPC 157 proteina na cijeljenje ileorektalne anastomoze nakon totalne kolektomije (Katedra za farmakologiju, MEF Zagreb)

AKTIVNOSTI

2008.-2014. – aktivni član studentske organizacije CroMSIC (Croatian Medical Students' International Comittee)

2011. – 2014. – član studentske organizacije SportMEF (Sportska udruga studenata medicine Zagreb)

JEZICI

engleski i njemački – čitanje, pisanje, govor

talijanski - osnove