

Karcinom želuca

Međugorac, Kata

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:911966>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kata Međugorac

Karcinom želuca

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za kirurgiju, pod vodstvom prof. dr. sc. Mate Majerovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Popis kratica

CA 19-9 - karbohidratni antigen 19-9

CEA - karcinoembrionalni antigen

FAMtx - 5-fluorouracil, doksorubicin, metotreksat

TNM - klasifikacija proširenosti tumora (Tumor, lymph Node metastasis, distant Metastasis)

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Epidemiologija.....	2
5. Etiologija i patogeneza.....	3
6. Patologija.....	6
7. Klinička slika.....	9
8. Dijagnostički postupak.....	11
9. Liječenje.....	14
10. Zahvale.....	21
11. Literatura.....	22
12. Životopis.....	25

1. Sažetak

Karcinom želuca

Kata Međugorac

Unatoč smanjenju incidencije u posljednjim desetljećima, karcinom želuca još uvijek zauzima visoko peto mjesto po učestalosti pojavljivanja, a treće mjesto po smrtnosti u ukupnom broju karcinoma, te se procjenjuje da zbog njega godišnje u svijetu umire više od 700 000 oboljelih. Karcinom želuca bolest je pretežito starije životne dobi, no, njegova učestalost u mlađoj populaciji bilježi značajan udio. Etiologija karcinoma želuca još uvijek je nerazjašnjena, ali, multifaktorska uzročnost u razvoju ove maligne bolesti je nedvojbeno. Premda je genetska predispozicija neupitno bitna, najveći naglasak se danas stavlja na nepravilnu prehranu i neuravnotežen način života kao iznimno bitne moguće štetne čimbenike za obolijevanje od spomenute bolesti. Uz to, dokazana je etiopatogenetska veza između karcinoma želuca i infekcije bacilom *Helicobacter pylori*. Klinička slika karcinoma želuca uvelike ovisi o stadiju u kojem se bolest nalazi, te pokazuje široku paletu znakova i simptoma, od kojih je najveći broj - nespecifičan. To je ujedno i razlog najčešćeg otkrivanja karcinoma želuca u kasnijim stadijima bolesti, kada se maligna bolest već proširila.

Terapija izbora za liječenje karcinoma želuca je kirurška.

Različite podvrste karcinoma želuca pokazuju različite morfološke i kliničke osobitosti, te, sukladno tomu, zahtijevaju i različite načine kirurškog liječenja.

Ključne riječi: karcinom želuca, učestalost, smrtnost, etiologija, klinička slika, terapija

2. Summary

Stomach cancer

Kata Medugorac

Despite decreased incidence of stomach cancer in last few decades, it still occupies high, fifth place by frequency and third by mortality between all cancers in the world, and more than 700 000 people with diagnosed stomach cancer die every year. Although stomach cancer is still the type of cancer mostly diagnosed in older population, the part of young population with this disease can not be ignored. Etiology of stomach cancer is still unknown, but, multifactorial causality is considered as a key for developing this malignant disease. Genetic predisposition is surely relevant, yet, improper nutrition and non-balanced lifestyle are considered as probably one of the most important risk factors for this disease. Also, there is evidenced etiopathogenic relation between infection with bacillus *Helicobacter pylori* and development of stomach cancer. Clinical symptoms of stomach cancer are various, and depend about the stadium of disease, but, although there are many signs and symptoms connected with it, most of them are - unspecific. It is also one of the main reasons why the cancer is mostly recognized in later stadium, when it has already spread around.

The main treatment for stomach cancer is surgery.

Different subtypes of stomach cancer are presented with different morphological characteristics and clinical symptoms, and, according to that, require different access in surgical treatment.

Key words: stomach cancer, incidence, mortality, etiology, clinical symptoms, treatment

3. Uvod

Karcinom želuca je zloćudni epitelni tumor želučane sluznice. (18)

Dva do tri puta veću pojavnost bilježi u muškaraca u odnosu na žene. Čimbenici rizika koji se dovode u vezu sa razvojem karcinoma želuca su brojni, a najčešće se ističu: infekcija bacilom *Helicobacter pylori*, muški spol, starija životna dob, neodgovarajuća prehrana, siromašna voćem i povrćem, a bogata začinjenom, dimljenom i presoljenom hranom, te loši socioekonomski uvjeti života.

Dominantnu ulogu štetnih čimbenika povezanih uz razvoj karcinoma želuca imaju čimbenici okoliša i neuravnotežen način života, kojima se posvećuje i najviše pažnje u istraživanju, dok se na genetsku sklonost kao čimbenik rizika za razvoj te maligne bolesti, stavlja manji značaj.

Klinička slika karcinoma želuca vrlo je nespecifična, te ne postoji patognomoničan znak za prepoznavanje te maligne bolesti. Dijagnoza se stoga najčešće postavi u kasnijim stadijima bolesti, kada liječenje postoji, ali bilježi znatno manju uspješnost od one koja bi se mogla postići kada bi se bolest dijagnosticirala rano. (4)

4. Epidemiologija

Karcinom želuca bolest je koja, unatoč padu incidencije, i danas zauzima značajno mjesto među novootkrivenim malignomima.

Prema incidenciji, peti je maligni tumor u svijetu, dok prema mortalitetu zauzima visoko, treće mjesto. Uzimajući u obzir statistiku za oba spola, najvišu incidenciju karcinoma želuca u posljednjim godinama bilježe zemlje istočne Azije, potom Južne Amerike i Karipskog otočja. Najnižu incidenciju karcinoma želuca bilježe zemlje Afrike, te Sjeverna Amerika.

Republika Koreja je zemlja sa najvišom incidencijom karcinoma želuca u svijetu, a iza nje slijede Mongolija i Japan. (8)

U Republici Hrvatskoj, po statistici za oba spola, karcinom želuca je treći malignom po učestalosti, iza karcinoma bronha i kolorektuma.

Incidencija za muškarce iznosi oko 35/100 000 stanovnika u jednoj godini, a za žene oko 20/100 000. (19)

Zamijećeno je kako različiti podtipovi karcinoma želuca pokazuju različitu učestalost pojavljivanja, tako da intestinalni tip karcinoma prevladava u područjima s visokom incidencijom, dok je difuzni tip karcinoma ravnomjernije zastupljen u svijetu. (20)

Karcinom želuca smatra se bolešću stanovnika nižeg socioekonomskog statusa, a razlog tomu je udruženo djelovanje brojnih čimbenika rizika čestih u toj socijalnoj skupini: neodgovarajući način pripreme hrane i neodgovarajući izbor prehrambenih namirnica, najčešće vrlo bogatih nitratima, a siromašnih prirodnim antioksidansima, znatno veća učestalost infekcije bacilom *Helicobacter pylori* u odnosu na više društvene slojeve, te, također, veći postotak pušača. (19)

Koliko je bitno značenje čimbenika okoline u razvoju karcinoma želuca pokazuju i brojna istraživanja doseljenika u Sjedinjene Američke Države iz zemalja sa visokom učestalosti bolesti. Naime, već druga generacija pokazuje dvostruko rjeđe obolijevanje od karcinoma želuca, što je jasan pokazatelj važnosti čimbenika okoliša u pojavnosti ove zloćudne bolesti. (20)

5. Etiologija i patogeneza

Karcinom želuca može nastati ili *de novo*, iz nepromijenjene želučane sluznice, ili iz već postojećih, prekanceroznih lezija poput područja intestinalne metaplazije, žlijezdane displazije ili pak adenomatoznih polipa. (18)

Brojni su mogući etiološki čimbenici koji se povezuju s nastankom karcinoma želuca, ali, samo za manji broj istih, ta povezanost je i znanstveno potvrđena.

Patogeneza karcinoma želuca je, bez sumnje, multifaktorska. Brojne rizične čimbenike moguće je podijeliti u 5 velikih skupina, ovisno o tome u kolikoj mjeri su povezani sa razvojem te maligne bolesti, te koliko nadzora zahtijevaju.

Pritom se kao sigurni rizični čimbenici koji pokazuju iznimnu povezanost sa razvojem karcinoma želuca, te stoga iziskuju trajan nadzor i redovne kontrole, smatraju postojanje želučanog adenoma, visokog stupnja displazije, obiteljske adenomatozne polipoze i Barretova jednjaka.

Intestinalna metaplazija, kronični atrofični gastritis, infekcija bacilom *Helicobacter pylori*, te hereditarni nepolipozni karcinom kolona smatraju se, po toj podjeli, također sigurnim rizičnim

čimbenicima koji su veoma učestalo povezani sa razvojem karcinoma želuca, međutim, zahtijevaju nešto rjeđe kontrole od rizičnih čimbenika iz prethodno navedene skupine.

Pacijenti koji su bili podvrgnuti djelomičnoj resekciji želuca, te pacijenti sa dijagnozom perniciozne anemije, navode se kao sljedeći po rizičnosti razvoja karcinoma želuca, obzirom na zabilježenu učestalost pojavljivanja.

Kao čimbenici kod kojih postoji nedvojbeno velika mogućnost da su vrlo usko povezani sa razvojem karcinoma želuca, međutim, ta povezanost se još uvijek znanstveno potvrđuje, smatraju se Ménétrierova bolest, Peutz-Jeghersov sindrom, hamartomi, nizak socioekonomski standard, pušenje, obilno konzumiranje presoljene i dimljene hrane, neadekvatno pohranjene i pripremljene, slab unos voća i povrća, prekomjerno konzumiranje alkohola, te stresan i neuravnotežen život.

Hiperplastični polipi i benigni ulkusi želuca također se povezuju sa mogućom većom sklonošću razvoja maligne bolesti želuca, međutim, te teorije su još uvijek pod upitnikom.
(20, prema tablici VIII. 12.1. Faktori rizika nastanka adenokarcinoma želuca)

Neosporivo bitno mjesto među čimbenicima rizika za razvoj karcinoma želuca zauzima infekcija bacilom *Helicobacter pylori*. Osobito je naglašena povezanost između spomenute infekcije i razvoja *intestinalnog tipa karcinoma želuca*.

Naime, dugotrajna infekcija tim bacilom dovodi do kroničnog atrofičnog gastritisa i progresivnog razvoja intestinalne metaplazije, što posljedično dovodi do smanjenja želučane

sekrecije, povećane sinteze sulfomucina i poremećaja stanične proliferacije i apoptoze. Sam taj proces traje desetcima godina i može u konačnici dovesti do progresivne displazije epitela i karcinoma. Postotak onih kod kojih će doći do razvoja bolesti na taj način nije velik, ali, u kombinaciji sa ostalim rizičnim čimbenicima, značajno raste. Neprimjerena prehrana, s učestalim konzumiranjem usoljenog mesa i ribe, niskim unosom masti i proteina, bogata nitratima, a siromašna prirodnim antioksidansima (vitaminom A i C) snažno pojačava mogućnost obolijevanja kod inficiranih.

Kao bitan štetni čimbenik u razvoju karcinoma želuca ističe se niska sekrecija HCl-a, jer ona vodi povećanoj bakterijskoj kontaminaciji i stvaranju karcinogenih nitrozamina iz nitrata u hrani. Smanjen unos vitamina C dodatno olakšava stvaranje N-nitroso mutagena u želučanom lumenu.

Kronični atrofični gastritis, koji zahvaća tijelo i fundus želuca i rezultira pernicioznom anemijom s razvojem displazije, također se ističe zbog povezanosti sa razvojem karcinoma želuca. Povećan rizik uočen je i kod pacijenata gastrektomiranih po Billroth I ili II tipu operacije, te u vagotomiranih s učinjenom piloroplastikom, u kojih se karcinom javlja nakon duljeg vremenskog razdoblja, za što su razlozi (uz atrofični gastritis) aklorhidrija i refluks duodenogastričnog sadržaja. (19)

Krvna grupa A se, također, dovodi u vezu sa većom sklonošću razvoja karcinoma želuca. Navodi se kako pojedinci sa krvnom grupom A imaju oko 20% veći rizik za razvoj karcinoma želuca u odnosu na ljude sa drugim krvnim grupama. Specifična mutacija u genima koji kodiraju stanični adhezivni protein E-kadherin (CDH1) također je uočena kod osoba koje u obitelji imaju veću sklonost razvoju karcinoma želuca. (4)

6. Patologija

Na adenokarcinome želuca otpada između 90 i 95% svih karcinoma želuca. (5)

Adenokarcinome želuca možemo podijeliti u dvije velike skupine: rane i uznapredovale.

Ranim nazivamo onaj karcinom želuca koji je ograničen na mukozu i submukozu, te nije započeo infiltraciju mišićnog sloja stijenke želuca. Takvi tumori imaju jako dobru prognozu. Čak i ako uz takav nalaz pronađemo metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, karcinom još uvijek nazivamo ranim. (18) Navodi se kako je, ukoliko je tumor lokaliziran samo na mukozu, učestalost metastaza u limfnim čvorovima oko 3%, a ako je zahvatio i submukozu, onda u oko 20% bolesnika postoje i metastaze u limfnim čvorovima. O tome jesu li zahvaćeni limfni čvorovi ili ne ovisi i petogodišnje preživljenje nakon operacijskog liječenja, pa, ako jesu, ono se bilježi u oko 70% slučajeva, a ako pak nisu, onda ono doseže i 90% operiranih. (15)

Makroskopski, rane karcinome želuca vidimo u tri moguća oblika, kao *egzofitičke*, *ravne pločaste* i *udubljene u obliku vrijeda*. (18)

Uznapredovalim nazivamo svaki karcinom želuca koji je počeo infiltrirati mišićni sloj želučane stijenke. Najčešće, takvi karcinomi su smješteni na maloj krivini antruma, nešto rjeđe u području kardije, a još rjeđe na velikoj krivini želuca. Makroskopski, uznapredovale karcinome želuca možemo vidjeti u četiri oblika:

-*polipoidni* – oštro ograničen od okoline, položen na širokoj bazi,

-*uzdignuti* – oštro ograničenih uzdignutih rubova, nalik na krater vulkana,

-*ulcerirani* – nenaglašenih rubova koji prodiru u okolno tkivo,

-*difuzno infiltrirajući* – tzv. *linitis plastica*, koji ne pokazuje jasnu ulceraciju.

Gledajući mikroskopski, adenokarcinomi želuca se pojavljuju u dva osnovna oblika: *intestinalni* i *difuzni*. (18)

Intestinalnim nazivamo onaj tip karcinoma koji je građen od žlijezda i resica obloženih malignim, pseudostratificiranim, cilindričnim do kubičnim epitelom, unutar kojega vidimo hiperkromaziju i polimorfne oblike jezgara.

Difuznim tipom nazivamo onaj karcinom koji je građen od nakupina i tračaka stanica unutar kojih se vidi svijetla citoplazma ispunjena sluzi. Stanice takvog tipa nazivaju se još i *stanicama prstena pečatnjaka*, zbog specifičnog položaja i oblika njihove jezgre, koja je polumjesečasta i potisnuta na periferiju. (18)

Najvažniji prognostički pokazatelj je dubina invazije tumora u stijenu želuca.

Prema TNM podjeli, karcinom želuca razlikujemo kao:

Tis (tumor in situ, ograničen na laminu epithelialis mucosae, bez prodora u laminu propriu mucosae);

T1 (tumor kojim je zahvaćena cijela mukoza, a ponekad uz mukozu i submukoza);

T2 (tumor koji invadira tunicu muscularis (muscularis propriu), ali bez prodora u serozu);

T3 (kada je tumor probio serozu, ali ne prodire u okolne strukture);

T4 (kada tumor zahvaća okolne strukture).

N0 znači da nema metastaza u limfnim čvorovima, N1 znači da je prisutno do šest metastatskih limfnih čvorova, N2 do 15 metastatskih limfnih čvorova, N3 preko 15 metastatskih limfnih čvorova.

MO znači da nisu prisutne udaljene metastaze, M1 znači da su dokazane udaljene metastaze.

(19)

Karcinom želudca uobičajeno najprije metastazira u limfne čvorove male krivine, oko gušterače, hilusa slezene, te u aortokavalne čvorove. Poslije toga, najčešće daje metastaze u pluća, kosti, mozak i karakteristično u jajnike-tzv. *Krukenbergovi tumori*. Metastaze karcinoma želudca u limfnim čvorovima supraklavikularne jame se nazivaju *Virchowljevimi čvorovima*. (18)

7. Klinička slika

Za karcinom želuca karakteristično je da u ranoj fazi bolesti vrlo često (kod otprilike 80% bolesnika) ne daje nikakve simptome. Ako ih i daje, onda su to vrlo nespecifični simptomi, zbog kojih se pacijenti u toj fazi rijetko javljaju liječniku. Kao posljedica toga, karcinom želuca se najčešće otkrije u uznapredovaloj fazi, kada je bolest znatno teže liječiti. Tumor je tada, najčešće, već poprilično velik, te dovodi do poremećaja motiliteta ili prolaska želučanog sadržaja. Danas se smatra kako je u trenutku dijagnosticiranja bolesti, ona lokalizirana u još samo 10-20% bolesnika. U ranoj fazi bolesti, kod većine bolesnika se mogu javiti neodređene tegobe i bol u gornjem dijelu trbuha, osjećaj punoće ili težine nakon obroka, lagane mučnine, gubitak apetita, osjećaj nelagode u području trbuha. Otprilike 75% bolesnika u kasnijoj fazi pokazuje značajniji gubitak težine. Oko 25% bolesnika razvija tegobe slične onima kod ulkusa. Za različite lokalizacije karcinoma uočavaju se i različite tegobe, tako da su kod prepilorične lokalizacije češći mučnina i povraćanje, a kod kardijalne lokalizacije najčešće se pojavi disfagija. Tipični simptomi kasne faze bolesti su hematemeza, melena i anemija. Vrlo često, prvi simptomi bolesti mogu biti uzrokovani metastaziranjem ili lokalnim napredovanjem bolesti. Tu se osobito ističe pojava ascitesa, opstruktivne žutice, boli u kostima, dispneje, disfagije, neuroloških simptoma. Katkada bolest prate i paraneoplastična zbivanja, poput tromboza, acanthosis nigricans i drugih. (19, 20)

Generalizirano, moglo bi se reći kako je bol najčešći prvi simptom i kako se ona kod karcinoma ne razlikuje od one boli koja se javlja pri peptičkom ulkusu. Zanimljiva je i činjenica kako se u određenog broja bolesnika nakon uzimanja antacida, pa čak i protusekretornih lijekova, bol ublaži. (15)

Rijetko, karcinom želuca se može ponajprije očitovati krvarenjem s povraćanjem hematiziranog sadržaja (hematemeza), ili čak perforiranjem u slobodnu peritonealnu šupljinu. (15)

Ne postoje ni specifični klinički nalazi karakteristični za karcinom želuca. Trbuh je palpatorno najčešće bezbolan. Ako napipamo tumor u epigastriju, obično to znači da je on neoperabilan. Klinički znaci udaljenih metastaza su: palpabilan supraklavikularni limfni čvor lijevo - Virchowljev čvor, infiltracija umbilikusa - čvor sestre Josephine, tumori jajnika - Krukenbergovi tumori, digitorektalno palpabilna tvrda ploča dna male zdjelice u rektovezikalnoj, odnosno rektouterinoj eskavaciji - Blumerova membrana. U ranoj fazi bolesti rezultati rutinskih laboratorijskih nalaza su normalni, a u uznapredovaloj se javlja anemija. (15)

Diferencijalna dijagnoza bolesti na osnovu kliničke slike, poglavito u ranoj fazi bolesti, u principu je nemoguća. U ranoj fazi prije svega treba pomisliti na ulkusnu bolest, neulkusnu dispepsiju, žučne kamence, leziju jetre razne etiologije, a kod mlađih pacijenata i na inkubaciju virusnog hepatitisa. U uznapredovaloj fazi, u obzir dolazi i karcinom gušterače, debelog crijeva, a ako se pacijenti jave s kliničkim znacima metastaziranog organa, moguća patološka stanja su još i daleko šira.

Obzirom da ne postoji tipična slika karcinoma želuca, sve bolesnike sa sumnjivim, navedenim tegobama, posebno s neodređenim tegobama u gornjem dijelu trbuha koje traju dulje od tri tjedna, potrebno je uputiti na gastroskopiju. (19, 20)

8. Dijagnostički postupak

Premda postavljanje dijagnoze karcinoma želuca ne predstavlja veći problem, i uz današnje suvremene dijagnostičke metode teško je procijeniti operabilnost tumora. Pregled uvijek treba započeti temeljitim fizikalnim pregledom.

Fizikalni pregled u ranoj fazi će biti nespecifičan. Moguća je tek slaba bolnost na pritisak u epigastriju, a u uznapredovaloj fazi nerijetko palpacijom nalazimo i tumefakciju u epigastriju ili niže, koja nas upućuje na postojanje lokalne infiltracije tumora.

U kasnijim fazama bolesti također se nalazi i gubitak tjelesne težine, kao i znakovi prisutnosti mogućih metastaza, koje uočavamo pregledom limfonoda, traženjem ascitesa, pleuralnog izljeva, ginekoloških ili neuroloških simptoma, paraneoplastičnih sindroma. (19) Bitno je napomenuti kako je karcinom želuca najčešća visceralna maligna bolest kod koje se kao paraneoplastički sindrom učestalo pojavljuje *acanthosis nigricans* (nastajanje hipertrofičnih pigmentiranih kožnih promjena vidljivih osobito u aksilama). (20)

Laboratorijski nalazi su u ranoj fazi bolesti od slabe koristi, dok u odmakloj fazi često bilježimo anemiju, znakove kolestaze, elektrolitsku neravnotežu i hipoproteinemiju, te pozitivan test na okultno krvarenje. (19)

Od tumorskih biljega, najbitnijima smatramo CEA (karcinoembrionalni antigen) te CA 19-9 (karbohidratni antigen 19-9). Povišen CEA nalazimo kod oko 45-50% bolesnika, a povišen CA 19-9 kod oko 20% bolesnika. (5)

Endoskopski pregled metoda je prvog izbora kod pacijenata kod kojih je na osnovu anamneze, kliničkih i laboratorijskih nalaza postavljena i najmanja sumnja na moguće postojanje karcinoma želuca. Ukupna osjetljivost te dijagnostičke metode iznosi 95% za uznapredovali karcinom.

Ukoliko je pacijentu ponajprije urađen radiološki pregled gastroduodenuma u dvostrukom kontrastu, što je u nekim zapadnim zemljama još uvijek prva pretraga zbog financijske isplativosti (osjetljivost joj je 70%, a specifičnost 90%, a nedostaci to što u principu ne pomaže u otkrivanju ranih karcinoma, predmalignih stanja, te manje izraženih promjena uznapređovalog karcinoma), a njome je ustanovljena želučana egzulcerirana lezija, takvi pacijenti također moraju biti endoskopirani. Razlog tomu je taj da takva lezija može značiti i benigni ulkus, ali i egzulcerirani karcinom ili limfom. Pritom obavezno uzimamo tkivo za histološki pregled, a moguć je i citološki pregled materijala dobivenog četkanjem promjene (engl. *brush cytology*). Teško je razlikovanje karcinoma i limfoma zbog sličnih endoskopskih nalaza, te činjenice da površne biopsije ne dosežu do dubljih limfoidnih infiltrata. Ako promjenu dokažemo kao benignu, svejedno je moramo endoskopski kontrolirati do potpunog zarastanja. Ako nam je lezija endoskopski (*ad oculos*) temeljito suspekt na malignom, a histološki i citološki nalazi su negativni, treba upornim ponavljanjem endoskopskih, histoloških i citoloških pregleda u konačnici ili tumor potvrditi ili dočekati potpunu epitelizaciju, jer bi epitelizacija lezije trebala sugerirati izlječenje (što je, također, upitno, obzirom da tumor i pod terapijom inhibitorima protonske pumpe, kod bolesnika sa ulkusnom bolešću, može nakratko zarasti).

Vrlo bitna je uloga endoskopije i iskustva endoskopičara u otkrivanju ranog stadija karcinoma želuca, koji se, nažalost, u našoj zemlji vrlo rijetko otkrije endoskopskim pregledom indiciranim zbog te indikacije. Endoskopski nalaz ranog karcinoma želuca može znatno varirati i pokazivati vrlo malo i teško vidljivo aperistaltično područje, koje je blago uzdignuto ili u razini ostale sluznice, ili pak udubljeno, čak i bez prekida kontinuiteta sluznice. Također može imati izgled sitnog polipa. (19)

Nakon postavljanja dijagnoze karcinoma želuca, ostalim pretragama je bitno ustanoviti proširenost tumora (TNM klasifikacija), koja će nam odrediti dalju terapijsku strategiju.

Preporuča se u tu svrhu učiniti preglednu radiološku snimku pluća, ultrazvučnu obradu gornjeg abdomena i kompjutoriziranu tomografiju abdomena, kojom tragamo za udaljenim metastazama, ali i eventualnim zahvaćanjem susjednih struktura tumorskim tkivom, gdje osobitu važnost imaju velike krvne žile. (19)

Endoskopski ultrazvuk je dijagnostička metoda kojom možemo jako dobro prikazati sve slojeve želučane stijenke, te time dubinu infiltracije i moguće širenje procesa izvan same stijenke želuca, kao i eventualno zahvaćanje najbližih limfnih čvorova. (2, 19)

Unatoč svim navedenim dijagnostičkim metodama, vrlo često se realna slika karcinoma želuca i njegove proširenosti može dobiti tek za vrijeme kirurškog zahvata. (19)

9. Liječenje

Pet je mogućih načina liječenja karcinoma želuca:

1. **Kirurško**
2. **Kemoterapija**
3. **Radioterapija**
4. **Kemoradioterapija**
5. **Biološka terapija**

Mogućnost izlječenja pruža samo kirurško liječenje. Citostaticima se može postići dulja ili kraća remisija bolesti, a za razliku od karcinoma jednjaka i rektuma, očekivani učinak zračenja je znatno manji. Vrlo često, navedene načine kombiniramo u svrhu najuspješnijeg rezultata liječenja. (9, 11)

Kirurško liječenje je najčešća terapijska metoda kod dijagnoze karcinoma želuca. Kako se u većine bolesnika bolest otkrije kasno, rezultati liječenja su i pored jasnog napretka u kirurgiji želuca nezadovoljavajući. (9, 10, 17)

Ciljevi operacije su potpuno odstranjenje tumora - kurativna resekcija, određivanje patološkog stadija, koje radimo pregledom odstranjenih limfnih čvorova i debljine prodora tumora kroz stijenku želuca, te uspostavljanje kontinuiteta probavne cijevi anastomozama. Prije operacije, potrebno je potvrditi kako je tumor uistinu operabilan. Znaci inoperabilnosti su postojanje ascitesa i metastaza u jetri. (15)

Opseg resekcije ovisi o lokalizaciji i proširenosti tumorske novotvorine. Radikalnim operacijama se odstranjuje dio želuca ili cijeli želudac, veliki i mali omentum, te pripadajući limfni čvorovi.

Kada smo u cijelosti odstranili makroskopski vidljiv tumor, kada smo utvrdili da nema udaljenih metastaza i kada u resekcijskim rubovima nema malignih stanica, operaciju smatramo kurativnom (R0). (10, 15)

Dva su osnovna kirurška načina terapije primjenjivana u liječenju karcinoma želuca:

1. Totalna gastrektomija

2. Subtotalna gastrektomija

Koji ćemo od navedena dva pristupa koristiti, ovisi o lokalizaciji tumora, njegovoj veličini i invazivnosti. (9, 15)

Subtotalnu gastrektomiju izvodimo kada je tumor lokaliziran u distalnim dijelovima želuca, a ona uključuje odstranjenje velikoga i maloga omentuma, početna 2 do 3 cm duodenuma, ligaturu lijeve gastične arterije na ishodištu iz celijačnoga trunkusa, presijecanje male krivine vrlo blizu ezofagogastričnog prijelaza i velike krivine na fundusu neposredno ispod kratkih želučanih arterija. Unutar tih granica ostvaruje se odstranjenje velikog dijela želuca, te primarne limfatične drenaže, zatvaranje duodenalnog bataljka bez teškoća i izvođenje gastrojejunalnoga spoja (operacija po metodi Billroth II).

Totalna gastrektomija je operacija kojom se u potpunosti odstranjuje želudac i koja se najčešće koristi u kirurškom liječenju karcinoma želuca. Tom operacijom odstranjujemo cijeli želudac. Sve činimo jednako kao pri subtotalnoj resekciji osim što se proksimalnom linijom resekcije zahvaća distalni dio jednjaka. Katkada je potrebno uz odstranjenje lijenalnih limfnih čvorova načiniti i splenektomiju. Kontinuitet probavne cijevi se uspostavlja ezofagojejunalnom anastomozom. Kako bi izbjegli refluks žuči i soka gušterače u jednjak, ta anastomoza se danas najčešće stvara jejunalom vijugom koja se izolira poput slova Y po Rouxu, odnosno modifikacijom po Orru.

Kirurško-tehnički je tu anastomozu vrlo teško učiniti i zbog vaskularizacije jednjaka i nedostatka seroznoga sloja jednjaka, što je najzahtjevniji dio operacije. Uporaba staplera (mehaničkog šava u kirurgiji) olakšala je obavljanje tog dijela operacije. (15)

Limfadenektomija je sastavni dio radikalnih operacija karcinoma želuca. Potrebna je zbog određivanja proširenosti bolesti. Metastaze u limfne čvorove se smatraju najvažnijim prognostičkim činiteljem TNM klasifikacije, koja nam je najbolji pokazatelj stadija bolesti. Za određivanje stadija bolesti prema toj klasifikaciji, potrebno je odstraniti i analizirati više od 15 limfnih čvorova. (15)

Prema japanskoj klasifikaciji limfnih čvorova, razlikujemo 3 etaže istih:

N1 - perigastrični limfni čvorovi, smješteni uz anatomske dio želuca

N2 – limfni čvorovi smješteni uz polazišta krvnih žila za želudac (područje celijačnog trunkusa, lijenalne arterije, hepatične arterije), te

N3 – udaljeni čvorovi koji nisu u drenažnom sustavu želuca (retropankreatični, čvorovi uz bazu mezenterija, paraaortalni čvorovi) (15, str. 450)

Dva su osnovna tipa resekcije limfnih čvorova u kirurgiji karcinoma želuca:

1. D1 resekcija, kojom odstranjujemo perigastrične limfne čvorove - N1 etažu, te

2. D2 resekcija, kojom uz odstranjenje N1 etaže radimo odstranjenje i druge, N2 etaže limfnih čvorova (15)

Princip standardnog liječenja karcinoma želuca različit je u SAD-u i zapadnim zemljama, nasuprot onom koji se prakticira u Japanu.

Na zapadu je takav da se za operacije karcinoma antropopilorične lokalizacije primjenjuje subtotalna gastrektomija, a za karcinome lokalizirane proksimalno optimalnu kiruršku metodu predstavlja totalna gastrektomija, uz odstranjenje prve etaže limfnih čvorova (D1).

Nasuprot tomu, u Japanu se preferiraju ekstenzivni operativni zahvati, koji se baziraju na ekstenzivnoj limfadenektomiji, D2 resekciji. (3, 12, 13, 16, 20)

Kontroverze oko značaja ekstenzivnosti limfadenektomije predmet su intenzivnih diskusija, međutim, neosporivo je da je petogodišnje preživljenje u Japanu, koje iznosi oko 50%, važan argument u raspravama kada se uspoređi sa onim na zapadu, koje iznosi oko 20%. (16)

Također, veliki naglasak u Japanu se stavlja na rano otkrivanje karcinoma želuca, kao i na prevenciju za razvitak istog. Povodom toga, osmišljene su i provedene brojne mjere kojima se u toj populaciji, koja je godinama bilježila značajan pobol zbog karcinoma želuca, radi na eradikciji bakterije *Helicobacter pylori* kod inficiranih, te prevenciji razvoja bolesti pravilnim skladištenjem i pripremanjem hrane. (1, 14)

Rađena su brojna istraživanja u kojima se na pacijentima iz zapadnih zemalja primjenjivala D2 resekcija limfnih čvorova. Pokazalo se kako uspjeh tih zahvata ovisi o tomu gdje se operacije izvode. Naime, kada su one rađene u specijaliziranim centrima u kojima je D2 resekcija standardni tretman, pacijenti su uspješno operirani, a postotak komplikacija nije bio viši od onog koji bi bio očekivan kada bi se istim pacijentima na zapadu uradila D1 resekcija. Međutim, izvođenjem istih operacija u ustanovama gdje D2 resekcija nije standardni kurativni tretman, uočene su brojne komplikacije te viša stopa smrtnosti u odnosu na onu koja bi bila očekivana da se je u tom slučaju primijenila D1 resekcija. (3, 6, 7)

Obzirom da je gastrektomija izrazito zahtjevan i težak postupak, u prošlosti su uz nju vezane vrlo česte komplikacije i visoka smrtnost. Danas je smrtnost značajno smanjena, kao i komplikacije, no, neke od njih se još uvijek učestalo javljaju.

U neposrednom postoperacijskom razdoblju najozbiljnija komplikacija je *dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze*. Klinički, očituje se pogoršanjem općeg stanja, bolovima, tahikardijom, porastom tjelesne temperature, leukocitozom, te pojačanom sekrecijom na abdominalni dren. Dijagnozu postavljamo tako da bolesniku damo da proguta vodotopljivo kontrastno sredstvo - ekstraluminalna pojava kontrasta znak je dehiscencije. Ta komplikacija u pravilu zahtijeva ponovnu operaciju. Od kasnih komplikacija, najčešća je razvoj *agastričnoga sindroma*. Nakon odstranjenja želuca iz organizma, izrazito je promijenjen anatomski i funkcionalni integritet probavnog sustava, snižena je razina sekretina, koja posljedično dovodi do snižene egzokrine sekrecije gušterače. Zato se javlja otežana probava i resorpcija hrane, osobito masti, što dovodi do ubrzanja prolaza kroz probavni sustav i steatoreje, a to može dovesti do poremećaja u resorpciji vitamina D. Također, nakon gastrektomije, zbog nedostatka unutrašnjeg čimbenika, onemogućena je resorpcija vitamina B₁₂. To je razlog zbog kojeg gastrektomirani bolesnici moraju trajno parenteralno, u obliku intramuskularnih injekcija, biti na terapiji vitaminom B₁₂. Također, česta komplikacija gastrektomije je i *refluksni ezofagitis* izazvan sadržajem žuči. To i je razlog zašto se nikada ne preporuča kontinuitet uspostavljati ezofagoduodenalnom anastomozom, čak i kada je to tehnički moguće (što je vrlo rijetko). Refluksni ezofagitis se nastoji izbjeći dovoljno dugačkim krakom Y izolirane vijuge jejunuma, koja bi trebala imati barem 45 centimetara. Unatoč svemu navedenom, refluksni ezofagitis je značajan čimbenik kasnoga postoperacijskog morbiditeta u tih bolesnika. (15)

Endoskopski pristup u liječenju karcinoma želuca u Japanu se provodi isključivo kod pacijenata sa ranim stadijem karcinoma želuca (T1NO ili T2NO). Nasuprot tomu, zbog manjeg iskustva sa laparoskopskom kirurgijom karcinoma želuca i njenom znatno slabijom razvijenosti u odnosu na Japan, u Sjedinjenim Američkim Državama se još uvijek provode konvencionalne kirurške metode čak i za liječenje karcinoma želuca u početnoj fazi bolesti. (2)

Kemoterapija. Karcinom želuca je kemosenzitivan, no, to ne znači kako su rezultati citostatskog liječenja zadovoljavajući. Najčešće primjenjivani citostatici su 5-fluorouracil, doksorubicin, mitomicin, cisplatin, etopozid, te metotreksat. Za liječenje metastatske i lokalno uznapredovale bolesti danas se koriste dvije osnovne skupine citostatika. Jednu čine kemoterapijski protokoli koji se temelje na biokemijskoj modulaciji 5-fluorouracila, primjerice FAMtx (5-fluorouracil, doksorubicin, metotreksat), dok drugu čine protokoli koji su temeljeni na cisplatinu, a od njih se najviše rabi kombinacija cisplatina, 5-fluorouracila i doksorubicina ili epirubicina. Kod između 40 i 60% bolesnika se može očekivati povoljan antitumorski odgovor. U tih pacijenata, kemoterapija dovodi do ublažavanja simptoma bolesti, poboljšanja općeg zdravstvenog stanja i kvalitete života, kao i produljenja razdoblja preživljenja. Kemoterapija se kod bolesnika s karcinomom želuca rutinski primjenjuje u liječenju lokalno uznapredovale i metastatske bolesti, a pritom su rezultati liječenja bolji nego kod drugih tumora probavnog sustava. (20)

Radioterapija u bolesnika s karcinomom želuca ima više nego skromnu ulogu, jer se radi o radiorezistentnoj malignoj bolesti. Međutim, u kombinaciji sa kemoterapijom pokazuje povoljan učinak na preživljenje. (20)

Primjena **kemoradioterapije** može se ostvariti u smislu adjuvantne i neoadjuvantne terapije.

Pod adjuvantnom, podrazumijevamo onu kemoradioterapiju koju primjenjujemo nakon operacije i koja može pomoći pri smanjenju mogućnosti recidiviranja malignoma.

Pod neoadjuvantnom, razumijevamo onu kemoradioterapiju koja se daje prije operacije, nakon učinjene biopsije koja dokazuje karcinom želuca. Njome je moguće postići sniženje stadija tumora (engl. downstage), čime se olakšava kirurški zahvat. Uz to, ona ima i brz učinak na one simptome koji su uzrokovani tumorom, te ju pacijent podnosi bolje nego poslijeoperacijsku terapiju.

Adjuvantno liječenje predstavlja terapijski standard u SAD-u, te u nekim europskim zemljama, među kojima je i Hrvatska, dok neoadjuvantno liječenje još nije opće prihvaćeno kod standardna metoda liječenja. Ipak, preporuča se, jer poboljšava rezultate dvogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja. (11, 19)

U posljednje vrijeme, sve više važnosti se pridaje i terapiji **monoklonalnim antitijelima** u terapiji karcinoma želuca. To su specifična, usmjerena antitijela, kojima se uništavaju tumorske stanice ili se inhibira njihov rast i umnožavanje, te je nesumnjivo da taj vid terapije pripada metodi kojoj će se u budućnosti pridavati još i više pozornosti. (2, 11)

10. Zahvale

Ponajprije se zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Mati Majeroviću, na ukazanom povjerenju i časti prihvaćanjem mentorstva za ovaj diplomski rad, te na savjetima i pomoći pri njegovoj izradi.

Ovim diplomskim radom zaključujem svoj studij medicine.

Iznimnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima, ocu Zdenku i majci Dubravki, bez čije kontinuirane i snažne potpore moj uspjeh na ovom studiju ne bi bio moguć.

Hvala svim mojim nastavnicima i suradnicima, te mojim dragim kolegama, koji su mi pomogli da mi studij medicine, unatoč njegovoj zahtjevnosti i težini, bude prekrasno i nezaboravno životno razdoblje.

11. Literatura

1. Asaka M, Kato M, Graham D Y. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med.* 2010;49(7):633-6. Epub 2010 Apr 1.
2. Bollschweiler E, Berlth F, Baltin C, Mönig S, Hölscher A H. Treatment of early gastric cancer in the Western World. *World J Gastroenterol.* 2014 May 21; 20(19): 5672–5678.
3. Bonenkamp J J, Hermans J, Sasako M, van de Velde C J, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker J T, Van Elk P, Obertop H, Gouma D J, van Lanschot J J, Taat C W, de Graaf P W, von Meyenfeldt M F, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999 Mar 25;340(12):908-14.
4. Boyle, P, Levin, B. (eds) *World Cancer Report 2008.*, lecture 53, pages 344-348. (IARC Press, 2008). Available from: <http://iarc.fr>, accessed on 9/6/2015, 11:56 p.m.
5. Cabebe C Elwyn: *Gastric Cancer*, 2015. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/278744-overview>, accessed on 15/6/2015, 01:49 a.m.
6. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Soldati T, Danese F, Calvo F. Morbidity and mortality after D2 gastrectomy for gastric cancer: results of the Italian Gastric Cancer Study Group prospective multicenter surgical study. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1490-3.
7. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, Scaglione D, Andreone D, Ponti A, Calvo F; Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Apr;30(3):303.

8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.
GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from:
<http://globocan.iarc.fr>, accessed on 9/6/2015, 11:25 p.m.
9. <http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/stomach-cancer-treating-by-stage>, accessed 16.6.2015., 1:15 p.m.
10. http://www.cancer.gov/types/stomach/patient/stomach-treatment-pdq#section/_50,
accessed 10/6/2015, 11:00 a.m.
11. http://www.stfranciscare.org/saintfrancisdoctors/cancercenter/nci/CancerSummary.aspx?id=CDR271446.xml#_1, accessed 10/6/2015, 09:00 a.m.
12. Lee J S, Douglass H O Jr. D2 dissection for gastric cancer. *Surg Oncol.* 1997 Dec;6(4):215-25.
13. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg.* 1987;11:418-425.
14. Masahiro A, Katsuhiro M. Strategies for eliminating death from gastric cancer in Japan. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2014 Jul 31; 90(7): 251–258.
15. Stipančić I, Martinac P, 2007; *Abdominalna kirurgija – Kirurgija želuca i dvanaesnika* (Specijalni dio, poglavlje 25., dio 8, stranice 449-470); Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i suradnici; *Kirurgija*, Zagreb, Naklada Ljevak
16. Schmidt B, Yoon S S. D1 Versus D2 Lymphadenectomy for Gastric Cancer; *J Surg Oncol.* 2013 Mar; 107(3): 259–264.
17. Swan, R and Miner T J; Current role of surgical therapy in gastric cancer; *World J Gastroenterol.* 2006 January 21; 12(3):372-379.

18. Tomić S, Pešutić-Pisac V, Alujević A, Manojlović S, 2011; Bolesti probavnog sustava (poglavlje 12, stranice 530-532); Damjanov I, Jukić S, Nola M; Patologija, Zagreb, Medicinska naklada Zagreb
19. Troskot B, Gamulin M, 2008; Gastroenterologija – Tumori želuca (poglavlje 8, odlomak 8.10, stranice 790-794); Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B; Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak
20. Vucelić B, 2003; Gastroenterologija (poglavlje 8, odlomak 8.12, dio 2., stranice 854-857); Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B; Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak

12. Životopis

Zovem se Kata Međugorac. Rođena sam 8. travnja 1991. godine u Mostaru, u Bosni i Hercegovini.

2009. godine maturirala sam u Gimnaziji Sestara milosrdnica u Ljubuškom, te u Srednjoj glazbenoj školi u Širokom Brijegu (instrumentalni odjel, smjer glasovir).

Iste godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu, na kojem sam trenutno studentica šeste godine.

Tijekom studija, radila sam kao demonstratorica na Katedri za fiziku i biofiziku, te Katedri za pedijatriju, bila sudionica brojnih studentskih projekata i kongresa, te aktivna članica studentskih sekcija.

Aktivno napredno se služim engleskim, te poznajem talijanski jezik.