

Kirurško liječenje karcinoma želuca i uloga limfadenektomije

Cepanec, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:217368>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Monika Cepanec

**Kirurško liječenje karcinoma želuca i uloga
limfadenektomije**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Igora Petrovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

KRATICE

AFP - alfa-fetoprotein

AJCC - engl. *American Joint Committee on Cancer*

BIS - bolnički informacijski sustav

BRCA-2 - engl. *breast cancer gene 2*

CA 125 - karbohidratni antigen 125

CA 15-3 - karbohidratni antigen 15-3

CA 19-9 - karbohidratni antigen 19-9

CA 72-4 - karbohidratni antigen 72-4

CagA - engl. *cytoxin-associated gene A*

CDH1 - engl. *cadherin 1*

CEA - karcinoembrionalni antigen

CT - engl. *computed tomography*

EKG - ezofagogastrična granica

EMR - engl. *endoscopic mucosal resection*

ESD - engl. *endoscopic submucosal dissection*

EUS - engl. *endoscopic ultrasonography*

FLOT - fluorouracil, leukovorin, oksaliplatin, docetaksel

G - gradus (stupanj diferencijacije)

GIST - gastrointestinalni stromalni tumor

H. pylori - *Helicobacter pylori*

HDGC - engl. *hereditary diffuse gastric cancer*

HER2 - engl. *human epidermal growth factor receptor 2*

HIPEC - engl. *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*

IARC - engl. *International Agency for Research on Cancer*

JGCA - engl. *Japanese Gastric Cancer Association*

k-sam - engl. *KATO-III cell-derived stomach cancer amplified gene*

Lig. - lat. *ligamentum*

LNR - engl. *Lymph Node Ratio*

MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

MR - magnetska rezonancija

p16 - protein 16

p53 - protein 53

PET-CT - engl. *positron emission tomography-computed tomography*

PHD - patohistološka dijagnoza

TNM - tumor, čvorovi, metastaze (engl. *tumor, nodes, metastasis*)

WHO - engl. *World Health Organization*

Sadržaj

SAŽETAK	1
SUMMARY	2
1 UVOD	3
1.1 ANATOMIJA ŽELUCA.....	3
1.2 KARCINOM ŽELUCA – EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI.....	5
1.3 KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŽELUCA.....	8
1.4 KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I ODREĐIVANJE STADIJA.....	10
1.5 TUMORSKI BILJEZI.....	15
1.6 LIJEČENJE KARCINOMA ŽELUCA.....	16
1.6.1 Endoskopska resekcija	16
1.6.2 Kirurško liječenje.....	16
1.6.3 Limfadenektomija.....	21
1.6.4 Postoperativne komplikacije.....	22
1.6.5 Adjuvantna kemoterapija i radioterapija	24
1.7 Prognoza bolesti.....	24
2 MATERIJALI I METODE	26
3 REZULTATI.....	27
3.1 Dob, spol i krvne grupe.....	28
3.2 Simptomi i znakovi.....	30
3.3 Tumorski biljezi.....	32
3.4 Operativni zahvati i limfadenektomija	32
3.5 Stadij bolesti	34
3.6 Histološki tip i gradus tumora.....	36
3.7 Resekcijski rubovi, lokalizacija i veličina tumora.....	37
3.8 Limfatična, venska i perineuralna invazija	38
3.9 Postoperativne komplikacije i trajanje hospitalizacije	38
3.10 Neoadjuvantna i adjuvantna terapija	40
3.11 Preživljenje	41
4 RASPRAVA.....	45
5 ZAKLJUČAK.....	50

ZAHVALE	51
ŽIVOTOPIS	55

SAŽETAK

Kirurško liječenje karcinoma želuca i uloga limfadenektomije

Autor: Monika Cepanec

Karcinom želuca jedan je od najčešćih malignih tumora u svijetu te se povezuje s visokim mortalitetom. Stoga je potrebno utvrditi čimbenike koji utječu na njegovo pojavljivanje, odrediti adekvatne metode dijagnostike i utvrditi najučinkovitije metode liječenja. Kirurška resekcija je za sada jedini oblik terapije koji daje mogućnost izlječenja osobama oboljelih od karcinoma želuca.

U ovom su radu analizirani pacijenti koji su kirurški liječeni zbog karcinoma želuca u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, u petogodišnjem razdoblju (2016. - 2020. godine). Cilj je ovog rada bio utvrditi učinkovitost različitih metoda limfadenektomije u sklopu kirurškog liječenja karcinoma želuca te njihov utjecaj na preživljenje pacijenata.

Ukupno je 135 pacijenata liječeno operativnim zahvatima s kurativnom svrhom, a kod njih 73 primijenjena je D2 limfadenektomija. Jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje pacijenata liječenih D2 limfadenektomijom iznose 61%, 39% i 29%, te su nešto niža u odnosu na preživljenja pacijenata kod kojih je provedena limfadenektomija manjeg opsega i koja iznose 68%, 44% i 38%. Usporednom analizom vrste primijenjene limfadenektomije i stadija bolesti u pacijenata pokazalo se da je D2 limfadenektomija češće bila primjenjivana u pacijenata s višim stadijima bolesti.

Zaključno, provedena analiza nije pokazala da D2 limfadenektomija unaprjeđuje preživljenje pacijenata u odnosu na manje opsežne limfadenektomije. Vjerojatni uzrok ovakvim rezultatima je to što se ova metoda primjenjivala češće u pacijenata s višim stadijima bolesti koji neovisno o liječenju imaju lošiju prognozu. Preživljenja pacijenata su i općenito niska jer su povezana s čestim otkrivanjem karcinoma u već uznapredovalim fazama kada su šanse za izlječenje značajno manje.

Ključne riječi: karcinom želuca, kirurško liječenje, limfadenektomija

SUMMARY

Surgical treatment of gastric cancer and the role of lymphadenectomy

Author: Monika Ceganec

Gastric cancer is one of the most frequent malignant tumours worldwide and it is linked to a high mortality. Henceforth, it is necessary to determine the factors contributing to its occurrence, the adequate diagnostic methods and the most effective treatment.

Currently, surgery is the only form of therapy providing the possibility of fully curing patients with gastric cancer.

This paper includes an analysis of patients with gastric cancer surgically treated in a five-year period (2016 - 2020) at University Hospital Centre Zagreb. The goal of this analysis was to determine the efficacy of various types of lymphadenectomy as a part of surgical gastric cancer treatment and their effect on the patients' survival.

In total, 135 patients were treated using surgical procedures with curative intent, 73 of which were treated with D2 lymphadenectomy. The 1-year, 3-year and 5-year survival rates of patients treated with D2 lymphadenectomy were 61%, 39% and 29%, respectively. These survival rates were somewhat lower than in patients treated with less extensive lymphadenectomies (68%, 44% and 38%, respectively). Using comparative analysis of the lymphadenectomy type and the cancer stage, it was found that D2 lymphadenectomies were more frequently applied in patients with higher cancer stages.

In conclusion, the performed analysis did not prove that a D2 lymphadenectomy has an effect on the long-term survival of patients compared to the less extensive lymphadenectomies. The probable cause of the lower survival rate of the patients treated with D2 lymphadenectomies is the fact that this method was mostly applied in patients with higher cancer stages which have a poorer prognosis irrespectively of the treatment. The overall survival rates of patients are also low, mostly due to late diagnoses when the chances of curing the patients are significantly lower.

Key words: gastric cancer, surgical treatment, lymphadenectomy

1 UVOD

1.1 ANATOMIJA ŽELUCA

Želudac (lat. *gaster*) je probavni organ smješten u gornjem dijelu abdomena te se svojim većim dijelom nalazi u lijevom hipohondriju, a manjim dijelom ovisno o napunjenosti širi se u epigastričnu regiju. Posteriorno u odnosu na želudac nalazi se gušterača, lateralno lijevo slezena, superiorno i lateralno desno jetra te inferiorno poprečni dio debelog crijeva. Želudac je smješten intraperitonealno, ali je fiksiran ligamentima za okolne strukture. *Lig. hepatogastricum* povezuje želudac s jetrom te zajedno s *lig.*

hepatoduodenale čini podvostručenje potrbušnice pod nazivom *omentum minus*. Preko *lig. gastrosplenicum* povezan je sa slezenom, preko *lig. gastrophrenicum* vezan je za ošit, a preko *lig. gastrocolicum* povezan je sa poprečnim debelim crijevom (navedeni ligamenti zajedno čine podvostručenje potrbušnice pod nazivom *omentum majus*). (1)

Spoj jednjaka i želuca nalazi se na 2 do 3 cm ispod ezofagealnog otvora dijafragme. Jednjak zatvara sa želucem oštar kut (lat. *incisura cardiaca*) koji se naziva Hisovim kutom. Ulazni dio želuca naziva se kardija (lat. *cardia*). Na nju se nastavlja kupola želuca (lat. *fundus*) te tijelo želuca (lat. *corpus*). Distalni dio želuca (lat. *pars pylorica*) dijeli se na *antrum* i *canalis pyloricus*. Prijelaz želuca u duodenum naziva se *ostium pyloricum* i okružen je mišićem (lat. *pylorus*). Na želucu razlikujemo prednju i stražnju površinu (lat. *paries anterior et posterior*) koje su međusobno odvojene malom i velikom želučanom krivinom (lat. *curvatura minor et major*). Mala krivina želuca je konkavna i usmjerena je prema desno, a na njoj se nalazi *incisura angularis*, koja označava početak antruma. S male krivine polazi veći dio *omentum minus*. Velika krivina je konveksna i usmjerena je prema lijevo, a nasuprot *incisura angularis* čini izbočenje koje se naziva želučanim koljenom. S velike krivine polazi *omentum majus*. (1,2)

Gledajući redom od lumena želuca, stijenka želuca sastoji se od mukoze (lat. *tunica mucosa*), submukoze (lat. *tela submucosa*), mišićnog sloja (lat. *tunica muscularis*), subseroze (lat. *tela subserosa*) i seroze (lat. *tunica serosa*). Mukoza se sastoji od *lamina epithelialis*, *lamina propria* i *lamina muscularis mucosae*, a submukoza je sloj vezivnog tkiva ispod mukoze. *Tunica muscularis* sastoji se od tri sloja mišića. Vanjski je uzdužni i

naziva se *stratum longitudinale*, srednji sloj je cirkularni i naziva se *stratum circulare*, a unutarnji sloj se sastoji od poprečnih mišićnih vlakana (*lat. fibrae obliquae*) koje prelaze poprečno preko tijela želuca i nema ih na maloj krivini. Cirkularni sloj u distalnom dijelu postaje deblji i tvori pilorički sfinkter. Subseroza je sloj vezivnog tkiva između mišićnog sloja i seroze, a seroza je sloj visceralnog peritoneuma koji izvana prekriva želudac. (1)

Većina krvne opskrbe želuca dolazi od ogranaka celijačnog trunkusa (*lat. truncus coeliacus*) koji polazi iz abdominalne aorte. Postoje četiri glavne arterije koje tvore anastomoze u obliku lukova uz malu i veliku krivinu. Uz malu krivinu protežu se lijeva (*lat. a. gastrica sinistra*) i desna gastična arterija (*lat. a. gastrica dextra*). Lijeva polazi izravno iz celijačnog trunkusa dok desna najčešće polazi iz jetrene arterije. Uz veliku krivinu protežu se lijeva i desna gastroepiploična arterija (*lat. a. gastroepiploica sinistra, a. gastroepiploica dextra*). Lijeva je ogranak splenične arterije (*lat. a. splenica*), a desna polazi iz gastroduodenalne arterije (*lat. a. gastroduodenalis*). U području fundusa nalaze se i kratke želučane arterije (*lat. aa. gastricae breves*) koje polaze od splenične arterije. Vene teku usporedno s arterijama i imaju jednaka imena. Lijeve i desne gastične vene obično se ulijevaju u portalnu venu (*lat. v. portae*), lijeva gastroepiploična u spleničnu venu, a desna gastroepiploična u gornju mezenteričnu venu (*lat. v. mesenterica superior*). (1,2)

Limfna drenaža želuca teče paralelno s krvnim žilama u smjeru nekoliko zona perigastričnih limfnih čvorova. Limfa iz kardije i dijela prednje stijenke drenira se uz malu krivinu u čvorove oko lijeve gastične arterije i parakardijalne čvorove. Limfa iz antralnog dijela male krivine drenira se u suprapiloričke limfne čvorove. Iz fundusa i gonjeg dijela velike krivine limfa otječe u čvorove oko lijeve gastroepiploične arterije i splenične limfne čvorove, dok se preostali dio velike krivine zajedno s antropiloričkim područjem drenira u limfne čvorove duž desne gastroepiploične arterije i subpilorične limfne čvorove. Sva se ova područja dreniraju prema čvorovima oko celijačnog trunkusa i dalje u *ductus thoracicus*. Iako postoji navedeni generalni smjer toka limfe, zbog postojanja mnogih veza između različitih grupa limfnih čvorova, kao i zbog dobro razvijene submukozne limfne mreže, karcinomi mogu bez obzira na svoju lokaciju metastazirati u bilo koju od navedenih skupina. (2)

Želudac ima vrlo kompleksnu inervaciju koja se dijeli na intrinzičku i ekstrinzičku. Intrinzička se inervacija odnosi na *plexus myentericus* (Auerbachov pleksus) i *plexus submucosus* (Meissnerov pleksus). Auerbachov se pleksus nalazi između cirkularnog i longitudinalnog sloja mišićnih vlakana želuca i sudjeluje u peristaltici želuca. Meissnerov pleksus se nalazi u submukozi i on služi za regulaciju žlijezdane sekrecije, transporta elektrolita i vode, regulaciju lokalnog protoka krvi te konfiguraciju luminalne površine. Ekstrinzički je želudac inerviran simpatičkim i parasimpatičkim živčanim vlaknima. Simpatička vlakna polaze iz celijačnog plexusa (*lat. plexus coeliacus*) te su zaslužna za smanjenje peristaltike, suženje krvnih žila želuca i kontrakciju pilorusa. *N. vagus* daje parasimpatička vlakna koja inerviraju želudac, a njihova je svrha povećavanje peristaltike i prokrvljenosti želuca te poticanje sekrecije sluzi i kiseline u želucu. (1,3)

1.2 KARCINOM ŽELUCA – EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

Novotvorine želuca dijele se na skupinu benignih tumora i polipa te na skupinu malignih tumora. Najčešće benigne tvorbe su hiperplastični polipi koji čine 80% svih benignih novotvorina želuca, dok se ostale lezije poput adenomatoznih polipa, benigne varijante GIST-a (gastrointestinalni stromalni tumor) i hamartoma rjeđe pojavljuju. Osobit klinički značaj imaju adenomatozni polipi jer imaju potencijal maligne alteracije. U otprilike 90% slučajeva malignih tumora pojavljuje se adenokarcinom, što ga ujedno čini i najčešćim malignim tumorom želuca. U ovom radu pojam karcinoma želuca odnosi se na adenokarcinom, budući da se ostale vrste karcinoma poput planocelularnog vrlo rijetko pojavljuju u želucu. Ostali rjeđi maligni tumori želuca su limfomi (čija je najčešća ekстранodalna lokalizacija upravo želudac), zatim karcinoid te maligna varijanta GIST-a. (4)

Prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC - *International Agency for Research on Cancer*) u svijetu je broj novodijagnosticiranih karcinoma želuca u 2020. godini iznosio 1 089 103, s udjelom od 5.6% u ukupnom broju novodijagnosticiranih malignih tumora. To ga prema incidenciji čini petim najčešćim malignim tumorom u svijetu, iza karcinoma dojke, pluća, kolorektalnog karcinoma i karcinoma prostate. Iste godine u svijetu je od karcinoma želuca umrlo 768 793 osoba, s udjelom od 7.7% u ukupnom broju umrlih od malignih bolesti te je ovaj tumor četvrti

najčešći uzrok smrti od malignih bolesti u svijetu, iza karcinoma pluća, kolorektalnog karcinoma i karcinoma jetre. U Hrvatskoj je u 2020. godini dijagnosticirano 906 novih slučajeva karcinoma želuca, s udjelom od 3.5% u ukupnom broju dijagnosticiranih malignih bolesti. Time je zauzeo sedmo mjesto po učestalosti među malignim tumorima, iza karcinoma pluća, dojke, prostate, kolona, mokraćnog mjehura i rektuma. Navedene je godine u Hrvatskoj od karcinoma želuca umrlo 713 osoba, s udjelom od 5% u ukupnom broju umrlih od malignih bolesti, a time je dospio na sedmo mjesto prema broju umrlih od malignih bolesti, iza karcinoma pluća, kolona, dojke, prostate, gušterače i rektuma. (5)

Karcinom želuca se dva puta češće pojavljuje u osoba muškog spola u odnosu na ženski. Dobno standardizirane stope incidencije (prema svjetskoj standardnoj populaciji) za 2020. godinu u svijetu iznosile su 15.8 na 100 000 muškaraca i 7.0 na 100 000 žena, dok su u Hrvatskoj iznosile 12.3 na 100 000 muškaraca te 5.8 na 100 000 žena. (5)

Karcinom želuca najčešće se pojavljuje u osoba starijih od 45 godina i srednja dob pri dijagnozi je 70 godina. Ovakav „konvencionalni tip“ karcinoma pojavljuje se češće u muškaraca i povezuje se s okolišnim uzročnim čimbenicima. S druge strane, rano-nastupajući (engl. *early-onset*) karcinom pojavljuje se u osoba mlađih od 45 godina, češće u žena i ima visoku povezanost sa genetičkim čimbenicima. (6)

Postoji značajna geografska varijacija u incidenciji karcinoma želuca. Najčešće se pojavljuje u Istočnoj Aziji, Istočnoj Europi i Južnoj Americi, a najrjeđe u Sjevernoj Americi, Australiji i Sjevernoj Africi. (7,8)

Najvažniji rizični čimbenik je infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*. IARC je 1994. proglasila ovu bakteriju definitivnim karcinogenom povezanim s nastankom karcinoma želuca. Relativni rizik za razvoj karcinoma želuca iznosi između 3.6 i 17 u osoba koje su seropozitivne na *H. pylori*. Dva su temeljna mehanizma u onkogenom procesu vezanom uz ovu bakteriju: neizravni, uzrokovan upalnom reakcijom sluznice na infekciju, i izravni, uzrokovan epigenetskim djelovanjem bakterije na epitelne stanice. Kronična infekcija uzrokuje gastritis koji može progredirati u intestinalnu metaplaziju, displaziju i na kraju u karcinom intestinalnog tipa. Osobe koje imaju veću razinu ekspresije interleukina-1 imaju povećan rizik za progresiju u karcinom. Infekcije bakterijom *H. pylori* češće su u

zemljama u razvoju, siromašnijim područjima s lošom higijenom i osoba nižeg socijalnog statusa. Nadalje, sojevi *H. pylori* koji posjeduju gen *cagA* povezuju se s većom virulencijom bakterije i povećanim rizikom za razvoj karcinoma. Infekcije navedenim sojevima češće su u područjima s višom incidencijom karcinoma želuca, poput zemalja Istočne Azije. (2,6,7)

Genetički čimbenici također imaju važnu ulogu u patogenezi karcinoma želuca. Oko 10% karcinoma želuca pokazuje obiteljsko pojavljivanje. Rizik za obolijevanje tri puta je veći u osoba s opterećenom obiteljskom anamnezom u odnosu na osobe koje nemaju oboljelog bliskog srodnika. Identificirano je nekoliko genetskih mutacija koje povećavaju rizik za njegov nastanak, a neke od njih su mutacije gena *HER2*, *p53*, *p16*, *CDH1*, *k-sam* i *BRCA-2*. Među navedenim genima posebnu važnost ima povećana tumorska ekspresija gena *HER2* koji se povezuje s povećanom agresivnošću tumora i lošijom prognozom. Mutacija gena *CDH1* povezuje se s pojavom sindroma hereditarnog difuznog karcinoma želuca (HDGC). HDGC se nasljeđuje autosomno dominantno, a incidencija iznosi 5-10/100 000 rođenih. Osobe s HDGC imaju visok rizik za razvoj difuznog karcinoma želuca i lobularnog karcinoma dojke. Karcinom želuca je povezan i s drugim sindromima, poput Peutz-Jeghersova sindroma, familijarne adenoatozne polipoze, Li-Fraumenijeva sindroma i Lynchova sindroma. Poznato je da je kod osoba koje imaju krvnu grupu tipa A učestalija pojava ovoga karcinoma. (2,6,9)

Ostali rizični čimbenici uključuju loše prehrambene navike (visok unos soli i nitrata, dimljeno meso, niski unos voća i povrća), pretilost, alkoholizam, pušenje, prethodne operativne zahvate na želucu, atrofični gastritis, pernicioznu anemiju, infekciju Epstein-Barr virusom i dr. (2,6,8)

Primarna prevencija karcinoma želuca sastoji se od eradikacije *H. pylori* te poboljšanja prehrane i osobnih navika, dok se sekundarna prevencija odnosi na rano otkrivanje karcinoma. Moguće pozitivne promjene u prehrani uključuju veći unos voća i povrća, budući da su bogat izvor vitamina C, folata, karotenoida i drugih tvari koje imaju protektivnu ulogu, a s druge strane preporučljivo je smanjiti unos slanih proizvoda i dimljene hrane. Rizik za pojavu karcinoma također može smanjiti i povećana fizička aktivnost te prestanak pušenja. S obzirom na dokazanu ulogu *H. pylori* u nastanku

karcinoma želuca, njena je eradikacija vrlo važna u prevenciji. U zemljama visokog rizika za karcinom želuca poput Kine, Japana i Južne Koreje postoje programi za rano otkrivanje karcinoma želuca temeljeni na preventivnoj endoskopiji zdrave populacije. To je omogućilo detekciju većeg broja karcinoma već u ranim stadijima, s posljedično značajno nižim mortalitetom. U Europi takvi programi nisu implementirani, ali se preporuča svake 3 godine endoskopski kontrolirati osobe sa intestinalnom metaplazijom i kroničnim gastritisom povezanim s infekcijom *H. pylori*. (6,9)

1.3 KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŽELUCA

Adenokarcinomi se prema najšire korištenoj Laurenovoj klasifikaciji dijele na dva subtipa: intestinalni i difuzni. Intestinalni subtip je češći, učestalije se pojavljuje u muškaraca i starijih osoba, često nastaje iz prekanceroznih lezija poput intestinalne metaplazije želučane sluznice i adenomatoznih polipa te se povezuje s *H. pylori* infekcijom, kroničnim atrofičnim gastritisom i prehrambenim čimbenicima kao predisponirajućim faktorima. Obično se pojavljuje u distalnijim dijelovima želuca, često je dobro diferenciran, početna lezija nalazi se u mukozi stijenke želuca u obliku kohezivnih glandularnih struktura i ima veću tendenciju hematogenog metastaziranja. Difuzni subtip se povezuje s genetskom predispozicijom, učestalije se javlja u žena i mlađih osoba, češće se pojavljuje u proksimalnijim dijelovima želuca, slabije je diferenciran, početna lezija nalazi se u lamini propriji stijenke želuca, rijetko stvara glandularne strukture te se sastoji od slabo kohezivnih pojedinačnih stanica koje se nazivaju „stanicama prstena pečatnjaka“. Kod difuznog je subtipa veća mogućnost širenja transmuralno i limfogeno te nastanka peritonealnih metastaza. Obično difuzni subtip ima lošiju prognozu. Navedenoj je podjeli kasnije pridodan i nedeterminirani subtip tumora koji se ne mogu definitivno histološki klasificirati u jednu od navedene dvije skupine. (6,8)

Na temelju histološke proširenosti karcinomi želuca se mogu okarakterizirati kao rani karcinomi ili uznapredovali karcinomi. Rani karcinomi su invazivni karcinomi koji su bez obzira na svoju veličinu ograničeni na mukozu i submukozu želučane stijenke, sa ili bez postojanja metastaza u regionalnim limfnim čvorovima. Pariška klasifikacija ih prema makroskopskom izgledu dijeli na 3 tipa: tip 0-I (egzofitički), tip 0-II (ravni pločasti) i tip 0-III (u obliku vrieda). Uznapredovali karcinomi infiltriraju mišićni sloj stijenke želuca te su

povezani sa značajno lošijom prognozom. Borrmannova klasifikacija na temelju makroskopskog izgleda dijeli uznapredovale karcinome u 5 kategorija. Tip I obuhvaća polipoidne tumore, tip II obuhvaća tumore uzdignutih rubova poput kratera, tip III obuhvaća tumore u obliku ulkusa s infiltracijom stijenke želuca, tumori tipa IV su difuzno infiltrativni (nazivaju se i plastičnim linitisom, *lat. linitis plastica*), a tip V obuhvaća tumore koje se ne može klasificirati u neki od prethodnih tipova. (4,8,9)

Prema stupnju diferencijacije (gradus, G) karcinome želuca dijelimo na skupinu dobro diferenciranih tumora (G1), skupinu umjereno diferenciranih tumora (G2), skupinu slabo diferenciranih tumora (G3) i skupinu nediferenciranih tumora (G4).

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (*WHO classification*) iz 2010. godine definira podjelu adenokarcinoma na nekoliko podgrupa, a uključuje i podjelu drugih tipova tumora želuca koji imaju vrlo nisku pojavnost i manju kliničku važnost.

Adenokarcinomi su podijeljeni na tubularne, mucinozne, papilarne, slabo kohezivne i miješane karcinome. Tubularni, mucinozni i papilarni karcinomi odgovaraju intestinalnom tipu prema Laurenovoj klasifikaciji, slabo kohezivni karcinomi sastoje se od „stanica prstena pečatnjaka“ te oni odgovaraju difuznom tipu, dok miješani karcinomi imaju karakteristike više različitih tipova i odgovaraju nedeterminiranim karcinomima Laurenove klasifikacije. Najčešći tip je tubularni, iza njega slijede papilarni i mucinozni, dok slabo kohezivni čini oko 10% karcinoma želuca. (6)

Karcinomi ezofagogastrične granice (EGG) se zbog svojih posebnih karakteristika i agresivnije prirode klasificiraju zasebno. Prema Siewertovoj klasifikaciji dijele se na tri tipa. Tumori tipa I nalaze se u distalnom jednjaku u rasponu od 1 do 5 cm proksimalno od EGG. Tumori tipa II su tumori čije je središte smješteno između 1 cm proksimalno od EGG i 2 cm distalno od EGG, bez obzira na količinu tumorske mase izvan tog područja. Tumori tipa III su smješteni u dijelu želuca između 2 i 5 cm distalno od EGG i nazivaju se subkardinalnim tumorima. Navedena je podjela ključ za odlučivanje o vrsti operativnog zahvata, jer se tumori tipa I i II liječe prema protokolima za karcinome jednjaka, dok se tumori tipa III liječe prema protokolima za karcinome želuca. (2)

1.4 KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I ODREĐIVANJE STADIJA

Simptomi karcinoma želuca su nespecifični i uglavnom se pojavljuju u uznapredovalim fazama bolesti, dok su rani karcinomi najčešće asimptomatski. Simptomi uključuju gubitak tjelesne mase, bol u epigastriju, mučninu, disfagiju te ranu sitost za vrijeme obroka. Navedeni se simptomi često zanemaruju od strane samog pacijenta ili se pogrešno protumače i tretiraju kao gastritis ili peptični ulkus želuca. Posljedično se oko 60% pacijenata u trenutku dijagnoze prezentira inoperabilnim karcinomom (9). Može se pojaviti i krvarenje iz tumora koje se manifestira anemijom i/ili melenom, a kod obilnijih krvarenja može doći do hematemeze i prisutnosti vidljive svježe krvi u stolici.

Uznapredovali karcinomi proksimalnog dijela želuca mogu uzrokovati disfagiju, a karcinomi pilorične regije mogu uzrokovati opstrukciju izlaznog dijela želuca. Prve simptome i znakove maligne bolesti također mogu dati i već postojeće metastaze, primjerice metastaze u jajniku (Krukenbergov tumor) koje uzrokuju disfunkciju jajnika ili palpabilne metastaze u supraklavikularnim limfnim čvorovima (Virchowljevi čvorovi). Karcinom želuca ima i sklonost metastaziranju u pluća, kosti i mozak. (2,4)

Zlatni standard u dijagnostici karcinoma želuca je fleksibilna gornja endoskopija. Omogućuje vizualizaciju tumora i biopsiju suspektne lezije za patološku analizu. Pritom je nužno napraviti multiple biopsije (barem 5-8 uzoraka) s različitih dijelova lezije kako bi rezultati bili što točniji i kako bi se smanjila mogućnost da je samo tumorsko tkivo promašeno u tijeku biopsije. Lezije manje od 2 cm mogu se u cijelosti resekirati tijekom dijagnostičke endoskopije kako bi se dobio potpuni uzorak za analizu, a potencijalno resekcija može biti i kurativna ako je odstranjen cijeli tumor. (2,9)

Dijagnostička laparoskopija sa peritonealnim ispiranjem služi za isključivanje okultnih peritonealnih metastaza koje su makroskopski i radiološki neuočljive, a koje se citološki mogu dokazati. To je osobito korisno kod pacijenata sa slabo kohezivnim i većim tumorima kako bi se odredila njihova resektabilnost te kod pacijenata koji su kandidati za hipertermičnu intraperitonealnu kemoterapiju (*engl. hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC). Osjetljivost u otkrivanju peritonealnih metastaza je 84.6%, a specifičnost 100%. Ovu se metodu preporuča primijeniti u stadijima IB-III potencijalno resektabilnih tumora. (9)

U određivanju preoperativnog kliničkog stadija (*engl. staging*) karcinoma želuca koristi se multimodalni pristup. Kompjuterska tomografija (CT) toraksa, abdomena i zdjelice predstavlja vrlo pouzdanu i široko dostupnu slikovnu metodu. U određivanju dubine invazije tumora pokazao se preciznim u 77-89% slučajeva. Osjetljivost u otkrivanju metastaza u limfnim čvorovima iznosi između 63% i 92%, dok je specifičnost 50-88%. Osjetljivost 14-59% i specifičnost 93-100% pokazuje u otkrivanju udaljenih metastaza. (6)

Endoskopski ultrazvuk (*engl. endoscopic ultrasonography, EUS*) koristan je u detekciji dubine tumorske infiltracije stijenke želuca i postojanja tumorom zahvaćenih okolnih limfnih čvorova, tj. u određivanju T i N stadija tumora. Limfni čvorovi se evaluiraju prema veličini i ultrazvučnom izgledu, a pod kontrolom ultrazvuka moguća je i aspiracija tankom iglom. (2) U odnosu na CT, EUS je pokazao veću osjetljivost za određivanje N stadija (91%). Za određivanje stadija kod manjih tumora (T1) osjetljivost ove metode je 82% u odnosu na CT čija je osjetljivost 41% za T1 tumore. (9)

Magnetska rezonancija (MR) superiorna je u odnosu na ostale metode u prikazivanju različitih slojeva stijenke želuca i u razlikovanju tumorskog tkiva od fibroze. Preciznost u određivanju dubine invazije tumora je 64-88%, a u otkrivanju tumorski zahvaćenih limfnih čvorova 65-100%. MR je koristan u dijagnostici peritonealnih i jetrenih metastaza. (6)

Pozitronska emisijska tomografija u kombinaciji s CT-om (PET-CT) korisna je metoda u otkrivanju distalnih metastaza u solidnim organima i može pomoći u evaluaciji potrebe za preoperativnom kemoterapijom. Ova metoda ne primjenjuje se rutinski. (6)

Najšire korišten sustav za određivanje stadija karcinoma je TNM sustav Američkog zajedničkog komiteta za rak (*engl. American Joint Committee on Cancer, AJCC*). Uključuje dubinu invazije tumora (T), broj tumorom zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova (N) te postojanje udaljenih metastaza (M). Za adekvatno određivanje N stadija potrebno je ukloniti najmanje 16 limfnih čvorova. Tablica 1. prikazuje definiciju pojedinih T, N i M stadija. Nedostatak je što ova klasifikacija ne uzima u obzir lokalizaciju tumora u želucu niti udaljenost tumorom zahvaćenih limfnih čvorova od primarnog tumora, što su važni čimbenici koji utječu na daljnji tijek i ishod bolesti. Na temelju grupiranja T, N i M

stadija može se definirati sveukupni anatomske stadij tumora I-IV. Pritom stadij I označava najmanje proširenu bolest s najboljom prognozom, a stadij IV najviše proširenu bolest s najlošijom prognozom. U tablici 2 prikazano je navedeno grupiranje TNM stadija. (2)

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma želuca

PRIMARNI TUMOR (T)	
TX	Nepoznato
T0	Nema dokaza postojanja primarnog tumora
Tis	Tumor <i>in situ</i> (intraepitelni tumor)
T1a	Invazija lamine proprije ili muscularis mucosae
T1b	Invazija submukoze
T2	Invazija mišićnog sloja
T3	Invazija subseroze, bez invazije seroze ili okolnih struktura
T4a	Invazija seroze
T4b	Invazija okolnih struktura
REGIONALNI LIMFNI ČVOROVIMA (N)	
NX	Nepoznato
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	1-2 pozitivna čvora
N2	3-6 pozitivnih čvorova
N3a	7-15 pozitivnih čvorova
N3b	16 ili više pozitivnih čvorova
DISTALNE METASTAZE (M)	
MX	Nepoznato
M0	Nema distalnih metastaza
M1	Postoje distalne metastaze

Tablica 2. Grupiranje stadija

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	IIA	IIB
T2	IB	IIA	IIB	IIIA
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
M1 (bilo koji T i N)	IV			

Kako bi se u daljnjem planiranju liječenja i praćenju bolesti u obzir uzelo stanje na mjestu reseciranog primarnog tumora nakon kirurške terapije, TNM klasifikaciji pridružuje se i tzv. *R status*. Uključuje mikroskopski utvrđeno stanje resekcijskih rubova odstranjenog tumora. R0 označava negativne resekcijske rubove, odnosno tumor je u cijelosti odstranjen. R1 označava mikroskopski pozitivne resekcijske rubove, tj. na mjestu primarnog tumora zaostala je mikroskopski prisutna maligna bolest i tumor nije u cijelosti odstranjen. R2 označava makroskopski vidljiv rezidualni tumor na mjestu resekcije. Samo se kod statusa R0 operacija može smatrati kurativnom. (2)

Određivanje stadija prema Japanskoj klasifikaciji karcinoma želuca (engl. *The Japanese Classification for Gastric Carcinoma*, JCGC) u obzir uzima i anatomsku lokalizaciju tumora unutar želuca te udaljenost pojedinih skupina limfnih čvorova od primarnog tumora. Tumori se prema smještaju u želucu dijele na tumore gornje, srednje i donje trećine želuca. Limfni su čvorovi podijeljeni u grupe od 1 do 20 i od 110 do 112 (tablica 3.) Ovisno o udaljenosti primarnog tumora u želucu od pojedinih grupa limfnih čvorova određuju se skupine limfnih čvorova N1-N4. Grupe 1-12 i 14v definiraju se kao regionalni limfni čvorovi, dok se metastaze u ostale grupe smatraju udaljenim metastazama (M1). Kod tumora koji se šire i na jednjak, u regionalne limfne čvorove ubrajaju se i grupe 19, 20, 110 i 111. Budući da se ovom klasifikacijom dobiva informacija koji su limfni čvorovi vjerojatnije zahvaćeni tumorom, to pomaže u odluci o tome koje grupe limfnih čvorova je potrebno resecirati u sklopu kurativne gastrektomije. (10)

Tablica 3. Podjela limfnih čvorova prema lokalizaciji

GRUPA	LOKALIZACIJA LIMFNIH ČVOROVA
1	Desno parakardijalno
2	Lijevo parakardijalno
3a,b	Mala krivina
4sa	Velika krivina, uz kratke gastrične arterije
4sb	Velika krivina, uz lijevu gastroepiploičnu arteriju
4d	Velika krivina, uz desnu gastroepiploičnu arteriju
35	Suprapilorično
6	Infrapilorično
7	Uz lijevu gastričnu arteriju
8a	Anterosuperiorno uz zajedničku jetrenu arteriju
8b	Posterioro uz zajedničku jetrenu arteriju
9	Uz celijačni trunkus
10	Hilus slezene
11p	Uz proksimalnu spleničnu arteriju
11d	Uz distalnu spleničnu arteriju
12a	Hepatoduodenalni ligament, lijeva strana
12b	Hepatoduodenalni ligament, posterioro od zajedničkog žučnog voda
12p	Hepatoduodenalni ligament, posterioro od portalne vene
13	Retropankreatični
14v	Uz gornju mezenteričnu venu
15	Uz srednju količnu arteriju
16a1	Paraaortalno, uz dijafragmalni aortalni hijatus
16a2	Paraaortalno, od korijena celijačnog trunkusa do lijeve renalne vene
16b1	Paraaortalno, od lijeve renalne vene do donje mezenterične arterije
16b2	Paraaortalno, od donje mezenterične arterije do aortalne bifurkacije
17	Prednja strana glave gušterače
18	Donji rub tijela gušterače

19	Uz subfreničnu arteriju
20	Paraezofagealno, uz dijafragmalni ezofagealni hijatus
110	Paraezofagealno, donji toraks
111	Supradijafragmalno, odvojeno od jednjaka
112	Stražnji medijastinum

1.5 TUMORSKI BILJEZI

Tumorski biljezi koji se najviše povezuju s karcinomom želuca su karbohidratni antigen 19-9 (CA 19-9), karcinoembrionalni antigen (CEA) i karbohidratni antigen 72-4 (CA 72-4). Postoje i drugi biljezi poput alfa-fetoproteina (AFP), karbohidratnog antigena 125 (CA 125) i karbohidratnog antigena 15-3 (CA 15-3) koji se povezuju s pojavom metastaza karcinoma želuca u različitim organima i također mogu pomoći u evaluaciji bolesti. (6,11)

CA 19-9 je tumorski biljeg koji se zapravo najčešće koristi u dijagnostici i praćenju bolesti u osoba s karcinomom gušterače. Ipak, pokazalo se da razina ovog biljega u serumu može biti povišena i u pacijenata oboljelih od karcinoma želuca te da korelira s veličinom tumora, rizikom od metastaza u limfnim čvorovima i jetri te prisutnošću vaskularne tumorske invazije. Povišena serumska razina tumorskog biljega CEA povezuje se sa uznapredovalim stadijima karcinoma želuca, s češćom zahvaćenošću krvnih i limfnih žila te s postojanjem metastaza u limfnim čvorovima i jetri. Može biti povišen u drugim karcinomima, poput kolorektalnog karcinoma. CA 72-4 je tumorski biljeg koji je pokazao najveću osjetljivost i specifičnost za karcinom želuca. Povišenost njegove razine u serumu povezuje se s dubinom tumorske invazije, zahvaćenošću limfnih čvorova te postojanjem peritonealnih i distalnih metastaza. Povišene razine navedenih biljega izravno se povezuju sa smanjenim preživljenjem, dok se rani postoperativni pad njihovih razina (unutar 4 tjedna od kurativnog kirurškog liječenja) povezuje s boljom prognozom bolesti. Budući da pojedini tumorski biljezi nisu dovoljno specifični i osjetljivi, potrebno je istovremeno detektirati više različitih biljega što povećava točnost dobivenih rezultata.(6,11,12)

Japanско удруženje за карцином želuca (engl. *Japanese Gastric Cancer Association*, JGCA) provelo je 2013. godine metaanalizu literature vezane uz tumorske biljege. Kod pacijenata s karcinomom želuca povišene vrijednosti CEA detektirane su u 24% slučajeva, CA 19-9 u 27% slučajeva i CA 72-4 u 29.9% slučajeva. Velike su razlike u postotcima pacijenata s povišenim biljezima ako se u obzir uzme stadij bolesti. Kod stadija I CEA je bio povišen u samo 13.7% slučajeva, CA 19-9 u 9%, a CA 72-4 u 12%. Nasuprot tome, kod stadija IV CEA je bio povišen u 39.5% slučajeva, CA 19-9 u 44.7% i CA 72-4 u 49.6% slučajeva. Iz navedenog se može zaključiti da je zapravo mala vrijednost određivanja tumorskih biljega u dijagnostici ranog karcinoma želuca, ali su korisni u detekciji uznapredovalih karcinoma, procjeni preživljenja i odlučivanju o vrsti potrebne terapije. Postoperativni porast biljega u serumu moguć je pokazatelj povrata ili diseminacije bolesti zbog neučinkovitosti terapije (ranije nego što se mogu otkriti slikovnim metodama) te se u tu svrhu najčešće i koriste. (11)

1.6 LIJEČENJE KARCINOMA ŽELUCA

1.6.1 Endoskopska resekcija

Endoskopska resekcija karcinoma želuca rijetko se izvodi u zapadnim zemljama budući da se karcinom rijetko dijagnosticira u ranoj fazi. Postoji nekoliko kriterija koje treba zadovoljiti kako bi endoskopska resekcija bila adekvatan oblik liječenja: tumor mora biti dobro do umjereno dobro diferenciran, manji od 2 cm, bez limfovaskularne invazije, bez ulceracije i mora biti ograničen na mukozu. Koriste se endoskopska mukozna resekcija (engl. *endoscopic mucosal resection*, EMR) i endoskopska submukozna disekcija (engl. *endoscopic submucosal dissection*, ESD) kao dva različita pristupa. Najvažnije je kod ovakvog oblika liječenja napraviti dobru selekciju pacijenata te osigurati negativne resekcijske rubove kako bi ova metoda bila kurativna. Nije zanemariva činjenica da čak 3% tumora koji su ograničeni na mukozu daju metastaze u lokalne limfne čvorove, što predstavlja rizik za progresiju bolesti. (12,13)

1.6.2 Kirurško liječenje

Kirurško liječenje prema svojoj svrsi može biti kurativno i palijativno. Kako bi operacija bila kurativna potrebno je osigurati opsežnu resekciju sa širokim rubovima zdravog tkiva. Širina resekcijskih rubova koju je nužno postići kod T1 tumora je minimalno 2cm. Kod

T2-T4 tumora ekspanzivnog rasta širina je minimalno 3 cm, a kod T2-T4 tumora infiltrativnog rasta barem 5 cm. Moguće je za vrijeme operacije pomoću smrznute sekcije histopatološki provjeriti jesu li resekcijski rubovi negativni i proširiti resekciju ako je potrebno. U Zapadnim zemljama je oko 75% tumora loše diferencirano te se difuzno širi, što zahtijeva široku resekciju da bi se osigurali negativni resekcijski rubovi. Kurativna operacija moguća je samo ako nema invazije neresektabilnih struktura poput aorte, celijačnog trunkusa te proksimalnih dijelova zajedničke jetrene ili spleničnih arterija. Velike tumore koji se šire u okolne organe potrebno je odstraniti *en bloc* zajedno sa želucem. (2,13)

Postoji standardna i nestandardna gastrektomija u liječenju s kurativnom svrhom. Standardna gastrektomija uključuje resekciju barem dvije trećine želuca zajedno sa D2 limfadenektomijom. Nestandardna gastrektomija obuhvaća metode kod kojih je širina resekcije i/ili limfadenektomije prilagođena stadiju tumora. Uključuje modificiranu operaciju koja je manjeg opsega od standardne resekcije i limfadenektomije te proširenu operaciju kod koje se dodatno resekira okolne zahvaćene organe i/ili se radi D2+ limfadenektomija. (14)

Odabir širine resekcije ovisi o veličini i smještaju tumora unutar želuca, histološkom tipu karcinoma te o invaziji limfnih čvorova i okolnih organa. Postoji nekoliko vrsta resekcija koje se primjenjuju u liječenju karcinoma želuca. Totalna gastrektomija je resekcija cijelog želuca uključujući kardiju i pilorus. Distalna subtotalna gastrektomija je resekcija distalnih 60-70% želuca. Izvodi se kod tumora smještenih u korpusu, antrumu ili pilorusu ako je moguće osigurati adekvatne proksimalne resekcijske rubove. Ako to nije moguće radi se totalna gastrektomija, koja se izvodi i u slučaju invazije gušterače ili metastaza u limfnim čvorovima 4sb, unatoč tome što je moguće osigurati dovoljno široke proksimalne resekcijske rubove. Gastrektomija s prezervacijom pilorusa je oblik gastrektomije kod kojeg ostaju očuvani pilorus, dio antruma i gornja trećina želuca. Proksimalna gastrektomija uključuje resekciju proksimalnog dijela želuca zajedno s kardijom, dok pilorus ostaje očuvan. Ovaj se tip resekcije primjerice koristi kod tumora koji zahvaćaju EGG, zajedno sa ezofagektomijom distalnog dijela jednjaka. Segmenatalna gastrektomija je cirkumferencijska resekcija s očuvanjem proksimalnog i distalnog dijela

želuca. Lokalna resekcija je necirkumferencijska resekcija samog tumora. Budući da se mali broj karcinoma želuca u zapadnim zemljama otkriva u ranim fazama, najčešće se koriste subtotalna i totalna gastrektomija. One su standardne metode liječenja T2-T4a tumora i u slučaju klinički pozitivnih limfnih čvorova. (14)

Operativni zahvat totalne gastrektomije najčešće započinje gornjom medijalnom laparotomijom koja se proteže od ksifoida prsne kosti do umbilikusa. Kada se prikaže trbušna šupljina potrebno je izvršiti detaljnu inspekciju i palpaciju da se detektira postojanje ascitesa i peritonealnih depozita te da se prije resekcije želuca odredi resektabilnost samog tumora. Ako je tumor resektabilan, slijedi odvajanje velikog omentuma od mezokolona i transverzalnog kolona. Disekcija se nastavlja sve do donjeg ruba pankreasa, pilorusa i duodenuma. Slijedi prikaz i transekcija desne gastroepiploične arterije na mjestu njena odvajanja od gastroduodenalne arterije, zajedno sa transekcijom pripadajuće vene. Nastavlja se disekcija velikog omentuma prema donjem polu slezene i disecira se lijeva strana gastrokoličnog ligamenta, splenokolični ligament i gastrosplenični ligament. Zatim se prikažu lijeva gastroepiploična arterija i vena koje se ligiraju na korijenu. Želudac se zatim povuče prema dolje i jetra se retrahira da se istegne gastrohepatički ligament koji se zatim disecira. Nakon toga se prikažu i transeciraju desna gastrična arterija i vena, a nakon toga i kratke gastrične žile. Zatim slijedi transekcija duodenuma. Želudac se zatim podigne i retrahira kako bi se omogućio pristup suprapankreatičnim limfnim čvorovima. Nakon toga se presiječe lijeva gastrična vena i arterija. U području ezofagogastričnog spoja učini se trunkalna vagotomija i disekcija limfnih čvorova male krivine. Preporučena širina disekcije limfnih čvorova je D2 i opisana je u nastavku. Nakon što se cijeli želudac mobilizira postavljaju se šavovi na jednjak i on se prereže. Nakon što se želudac ukloni slijedi uspostava kontinuiteta probavne cijevi prema jednoj od metoda rekonstrukcije, najčešće prema Roux-en-Y metodi. Kod subtotalne distalne gastrektomije postupak je uglavnom jednak kao i kod totalne, osim što se u proksimalnom dijelu ostavlja dio želuca sa očuvanim kratkim gastričnim žilama. (15,16)

Najčešća metoda rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije je Roux-en-Y ezofagojejunostomija. Za rekonstrukciju nakon subtotalne gastrektomije koriste se

Roux-en-Y gastrojejunostomija, Billroth I i Billroth II metoda. U Europi se najčešće koristi Roux-en-Y metoda, dok su Billroth I i II češće korištene u azijskim zemljama. Billroth II se preferira u odnosu na metodu Billroth I kod koje postoji veća mogućnost opstrukcije u slučaju recidiva tumora na mjestu gastroduodenalne anastomoze. U slučaju da je preostali proksimalni dio želuca malen, koristi se Roux-en-Y rekonstrukcija. (2,17)

Roux-en-Y metoda rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije podrazumijeva uspostavu anastomoze između jednjaka i jejunuma, dok se kod subtotalne distalne gastrektomije uspostavlja anastomoza između ostatnog dijela želuca i jejunuma. Izvodi se tako da se najprije presiječe proksimalni jejunum minimalno 50 cm od duodenojejunalne fleksure. Važno je osigurati dovoljnu udaljenost kako bi se izbjegla pojava žučnog refluksa nakon operacije. Zatim se odvajaju mezenteričke krvne žile da se dobije dobro vaskulariziran pomični distalni segment jejunuma koji se naziva izolirana Y vijuga. Ezofagojejunalna anastomoza uspostavlja se ručnim šivanjem ili pomoću cirkularnog staplera. Napravi se takozvana „end-to-side“ anastomoza, odnosno kraj jednjaka šiva se na postranični dio vijuge jejunuma. Pritom je potrebno slobodan kraj vijuge ostaviti što kraćim te ga zatvoriti linearnim staplerom i ručno prešiti. Gastrojejunalna anastomoza se uspostavlja ručnim šivanjem ili linearnim staplerom sa jednako pripremljenom Y vijugom. Najčešće se radi „side-to-side“ anastomoza, odnosno postranični dio želuca na postranični dio vijuge, jer bi „end-to-side“ anastomoza obično ispala preuska. Slobodan kraj vijuge na isti se način zatvara kao što je opisano ranije. Nakon završene uspostave anastomoze, u oba se slučaja slobodni dio proksimalnog jejunuma koji je vezan za bataljak duodenuma šiva na distalni jejunum (otprilike 40-50 cm distalno od anastomoze) u obliku „side-to-end“ jejunoejunostomije. (15)

Billroth I rekonstrukcija ili gastroduodenostomija je uspostava „end-to-end“ anastomoze između slobodnih krajeva ostatnog želuca i duodenuma nakon distalne gastrektomije. Anastomoza se može uspostaviti ručno ili pomoću cirkularnog staplera. Ova je metoda fiziološki najprirodnija jer je očuvan prolazak hrane kroz duodenum što poboljšava apsorpciju nutrijenata. Ipak, moguće ju je izvesti samo kod manje opsežnih distalnih gastrektomija jer je potrebno osigurati anastomozu bez tenzije. (16)

Billroth II gastrojejunostomija je metoda uspostave anastomoze između ostatnog želuca i proksimalne jejunalne vijuge nakon distalne gastrektomije. Anastomoza se može uspostaviti ručno u obliku „end-to-side“ anastomoze između slobodnog kraja želuca i antimezenteričke strane jejunuma ili pomoću linearnog staplera u obliku „side-to-side“ anastomoze između velike krivine i antimezenteričke strane jejunuma. Jejunalna vijuga mobilizirana za anastomozu može se postaviti antekolično ili retrokolično. Vijugu je potrebno postaviti izoperistaltički tako da smjer peristaltike tankog crijeva odgovara smjeru peristaltike želuca. To je važno zbog usmjeravanja biliopankreansnih sekreta prema eferentnoj vijuzi, a ne prema želucu. Billroth II može se izvesti zajedno s entero-enteroanastomozom po Braunu, pri čemu se uspostavlja „side-to-side“ anastomoza između aferentne i eferentne vijuge. (16)

Standardni pristup uključuje laparotomiju, ali postoji i minimalno invazivna tehnika laparoscopske resekcije. Dokazane su mnoge pozitivne strane navedene metode, poput smanjenog broja komplikacija, smanjene postoperativne boli, ranijeg započinjanja peroralne prehrane nakon operacije i općenito bržeg oporavka što omogućuje brži otpust pacijenata iz bolnice. Ova se metoda u dosadašnjim istraživanjima pokazala učinkovitom i sigurnom, s jednakim onkološkim ishodima kao i laparotomijski pristup. Unatoč njenim prednostima laparoscopska metoda i dalje nije u potpunosti zaživjela. Mogući su razlozi da zahtijeva dodatnu edukaciju kirurga i vrijeme trajanja operacije je dulje nego kod laparotomije. (2)

Značajan broj karcinoma želuca u zapadnim je zemljama neresektabilan. Kod karcinoma koji uzrokuju opstrukciju želuca, perforaciju i nekontrolirano krvarenje koje se ne može drugačije zbrinuti, nužna je palijativna gastrektomija. No postavlja se pitanje nekurativne redukcijske resekcije želuca kao oblika terapije kod pacijenata s neresektabilnim karcinomom bez navedenih komplikacija. Pozitivne strane takve operacije mogle bi biti smanjenje samog tumora i sprječavanje s njim povezanih komplikacija. Argumenti protiv takvog pristupa su značajni postoperativni mortalitet i morbiditet koji odgađa početak primjene kemoterapije koja je glavni oblik terapije kod pacijenata s neresektabilnim karcinomom. (18)

1.6.3 Limfadenektomija

Postoje nekoliko razina limfadenektomije u kirurškom liječenju karcinoma želuca. Definirane u kao D1, D1+, D2 i D2+ limfadenektomija. Opseg disekcije limfnih čvorova ovisi o vrsti kirurške resekcije, a određuje se prema grupama limfnih čvorova definiranim u Japanskoj klasifikaciji karcinoma želuca (tablica 3.). Kod totalne gastrektomije D1 limfadenektomija uključuje disekciju grupa od 1 do 7. Limfadenektomija D1+ obuhvaća D1 disekciju zajedno s grupama 8a, 9 i 11p. Limfadenektomija D2 obuhvaća grupe uključene u D1+ disekciju zajedno s grupama 10, 11d i 12a. Za tumore koji invadiraju jednjak D1+ disekcija uključuje i grupu 110, dok D2 uključuje i grupe 19, 20, 110 i 111. (19) U 5. izdanju Japanskih smjernica za liječenje karcinoma želuca iz D2 limfadenektomije je zbog novih saznanja izbačena grupa 10. (14)

Kod distalne parcijalne gastrektomije D1 limfadenektomija obuhvaća grupe 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6 i 7, dok D1+ uz navedene uključuje i grupe 8a i 9. Limfadenektomija D2 uz grupe obuhvaćene disekcijom D1+ uključuje i grupe 11p i 12a. (19)

U kirurškom liječenju ranog karcinoma želuca koji ne zadovoljava kriterije za endoskopsku resekciju, nužna je gastrektomija s limfadenektomijom. Ako su klinički negativni limfni čvorovi preporuča se D1 ili D1+ limfadenektomija, dok se kod prisutnosti klinički pozitivnih limfnih čvorova preporuča D2 limfadenektomija. (19)

Pitanje limfadenektomije u liječenju uznapredovalog karcinoma izazivalo je kroz godine brojne polemike. U zemljama Istočne Azije se još od 60-ih godina 20. stoljeća provodi D2 limfadenektomija kao standardni postupak. Pokazalo se da je u tim područjima takva proširena limfadenektomija povezana s boljim preživljenjem pacijenata i manjom stopom recidiva. Djelomično se ovi rezultati mogu objasniti većim iskustvom tamošnjih kirurga u toj metodi zbog veće incidencije karcinoma želuca, činjenicom da su u prosjeku pacijenti mlađi, s manje komorbiditeta i s manje abdominalne masti što olakšava operaciju te poboljšava ishode operacije. S druge strane, kirurzi su u Zapadnim zemljama do nedavno preferirali manje opsežne limfadenektomije jer su istraživanja u tim područjima pokazivala puno lošije rezultate D2 limfadenektomije u odnosu na D1. Kod pacijenata liječenih D2 disekcijom opažena je veća učestalost kirurških komplikacija i veći mortalitet, što je utjecalo i na cjelokupno smanjenje preživljenja. Kasnije se uvidjelo da

su komplikacije zapravo bile povezane sa distalnom pankreatektomijom i splenektomijom koje su bile sastavni dio D2 limfadenektomije i smatrale su se nužnima za adekvatnu disekciju limfnih čvorova. Recentnije provedena istraživanja pokazala su da D2 limfadenektomija s prezervacijom gušterače i slezene daje puno bolje rezultate u odnosu na D1 u vidu manje učestalosti lokoregionalnog recidiva i boljeg preživljenja. Također, uvidjelo se da je puno manji morbiditet i mortalitet ako se takve opsežnije operacije izvode u specijaliziranim centrima. Danas se D2 limfadenektomija nalazi kao standardna metoda u većini smjernica za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca. (19)

D2+ limfadenektomija uz D2 uključuje i proširenu disekciju dodatnih grupa limfnih čvorova. Navedena metoda općenito nije pokazala prednost pred D2 limfadenektomijom u liječenju uznapredovalog karcinoma te nije dio rutinske prakse. Ipak, recentne studije pokazuju da D2+ disekcija dovodi do značajnog povećanja preživljenja kod pacijenata s karcinomom antruma difuznog tipa jer on ima tendenciju metastazirati u grupe limfnih čvorova koje nisu obuhvaćene D2 disekcijom. Najčešće grupe čvorova koje su u tim slučajevima bile zahvaćene tumorom su 8p, 14v i 12p. (20) D2+ limfadenektomija koja uključuje disekciju grupe 16 u kombinaciji s neoadjuvantnom kemoterapijom pokazala je obećavajuće rezultate u liječenju proširene bolesti sa dokazano zahvaćenim paraaortalnim limfnim čvorovima i sa općenito ekstenzivno zahvaćenim limfnim čvorovima. (19)

1.6.4 Postoperativne komplikacije

Moguće rane komplikacije nakon gastrektomije uključuju intraabdominalno i intraluminalno krvarenje, dehiscenciju gastrojejunalne, jejunajejunalne ili ezofagojejunalne anastomoze s posljedičnom pojavom lokaliziranog apscesa, peritonitisa ili sepse, curenje ili pucanje duodenalnog bataljka, opstrukciju crijeva, nastanak pankreatične fistule i apscesa, odgođeno pražnjenje želuca, dehiscenciju i infekciju rane i dr. (16)

Kasne postoperativne komplikacije ili postgastrektomijski sindromi uključuju skupinu različitih simptoma koji se javljaju uslijed gubitka određenih funkcija želuca nakon gastrektomije. Dumping sindrom događa se zbog gubitka funkcije pilorusa koji inače

sprječava prebrz ulazak hrane iz želuca u tanko crijevo. Dumping sindrom se dijeli na rani (do 30 min nakon obroka) i kasni (2-3 sata nakon obroka). Simptomi uključuju mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, osjećaj punoće u trbuhu, proljev, palpitacije, tahikardiju, vrtoglavicu, crvenilo kože, dijaforezu i zamućenje vida. Gastrointestinalni su simptomi rezultat brzog prolaska hiperosmolarne hrane iz želuca u tanko crijevo. To dovodi do pomaka izvanstanične tekućine u lumen crijeva, što izaziva distenziju crijeva. Navedeni mehanizam je uzrok otpuštanju bradikinina i serotonina te dovodi do pojave ranog dumping sindroma. Uzrok pojavi kasnog dumping sindroma je brzi prolazak ugljikohidrata u tanko crijevo nakon obroka. To uzrokuje njihovu brzu apsorpciju što dovodi do hiperglikemije i posljedičnog visokog porasta inzulina. Kao rezultat visoke razine inzulina u krvi dolazi do kasnije hipoglikemije i pojave simptoma. U većine pacijenata postiže se nestanak simptoma modifikacijom prehrane. Preporučaju se česti manji obroci s kompleksnim ugljikohidratima, bogati proteinima i mastima. Ako to ne dovede do poboljšanja stanja, kao lijek se koristi oktreotid koji usporava pražnjenje želuca i smanjuje motilitet tankog crijeva. (2,8)

Nakon gastrektomije često se pojavljuju metabolički poremećaji. Velik dio pacijenata razvije anemiju. Veći dio njih razvije sideropeničnu anemiju zbog nedovoljnog unosa i oslabljene apsorpcije željeza te kroničnog krvarenja. Liječi se korekcijom prehrane i nadoknadom željeza. Dio pacijenata razvije megaloblastičnu anemiju zbog manjka vitamina B12 koji je uzrokovan nedostatkom intrinzičnog faktora kod opsežnijih resekcija želuca. Tim je pacijentima nužno doživotno parenteralno nadoknađivati vitamin B12. Moguć je razvoj osteoporoze i osteomalacije zbog smanjene apsorpcije kalcija te malnutricije zbog poremećene probave hrane. (2)

Sindrom aferentne vijuge je komplikacija Billroth II operacije. Dolazi do opstrukcije aferentne vijuge u kojoj se zatim nakupljaju hepatobilijarne i pankreasne izlučevine. To dovodi do distenzije i porasta intraluminalnoga tlaka što uzrokuje nelagodu i grčeve u epigastriju. Kad se tlak dovoljno povisi vijuga se naglo isprazni u želudac i izazove povraćanje žuči i nestanak simptoma. Ako opstrukcija aferentne vijuge potraje dulje moguć je razvoj sindroma slijepe vijuge. Dolazi do umnažanja bakterija u vijuzi i one vežu vitamin B12, što rezultira njegovom deficijencijom i megaloblastičnom anemijom.

Rješenje za oba problema je konverzija u Billroth I ili Roux-en-Y rekonstrukcijsku metodu. Moguća je i opstrukcija eferentne vijuge, a simptomi koje uzrokuje su bol u lijevom gornjem kvadrantu, povraćanje žuči i distenzija želuca. (2)

Nakon gastrektomije često dolazi do refluksa žuči u želudac što može dovesti do alkalnog reflusnog gastritisa. Kod njegove pojave dolazi do jakih bolova u epigastriju, povraćanja žuči i mršavljenja. Najčešće se pojavljuje kod Billroth II operacije. (2)

1.6.5 Adjuvantna kemoterapija i radioterapija

Neoadjuvantna (perioperativna) kemoterapija preporučuje se primijeniti kod T2N0 i viših stadija bolesti. Potencijalna korist neoadjuvantne kemoterapije je sniženje stadija lokalno uznapredovalog tumora čineći ga time dostupnijim kirurškoj resekciji. Najčešće se koristi perioperativni FLOT protokol koji uključuje primjenu 5-fluorouracila sa leukovorinom, oksaliplatinom i docetakselom. (13) Recentne studije su pokazale značajno povećanje petogodišnjeg preživljenja za 18% kod pacijenata koji su primali neoadjuvantnu kemoterapiju u odnosu na pacijente koji su samo kirurški liječeni. (21)

Kod pacijenata s patološkim nalazom metastaza u limfnim čvorovima te sa patološkim stadijem tumora pT3 ili pT4 nakon kirurške resekcije preporučena je primjena adjuvantne (postoperativne) kemoterapije. Kemoterapeutici koji se koriste u ovom modalitetu liječenja su primjerice kombinacija kapecitabina sa oksaliplatinom, fluoropirimidin S-1 sa ili bez docetaksela/oksaliplatine i druge kombinacije. (13)

Uz adjuvantnu kemoterapiju, kod pacijenata sa mikroskopskim (R1) i makroskopskim (R2) rezidualnim tumorom primjenjuje se i adjuvantna radioterapija. Preporučena je primjena adjuvantne kemoradioterapije i kod pacijenata sa patološkim stadijem pT3-pT4 ili s patološki pozitivnim limfnim čvorovima u slučaju da nije učinjena limfadenektomija D2. (13)

1.7 Prognoza bolesti

Prognoza je usko povezana sa stadijem, odnosno ovisi o proširenosti bolesti.

Petogodišnje preživljenje pacijenata sa lokaliziranim tumorom iznosi 68.1%, u pacijenata

sa metastazama u limfne čvorove iznosi 30.6%, a kod metastatske bolesti preživljenje je vrlo nisko te iznosi 5.2%. Ukupno petogodišnje preživljenje iznosi 31%. (12)

Veća dubina tumorske invazije, odnosno viši T stadij prema TNM klasifikaciji, povezan je s većim rizikom lokalnog recidiva bolesti, limfovaskularne invazije i mikrometastaza u limfnim čvorovima. Stoga je kod stadija T3 i T4 preporučljivo ukloniti veći broj okolnih limfnih čvorova nego kod nižih stadija (barem 18), a preporučena je i adjuvantna kemoterapija/kemoradioterapija zbog veće mogućnosti ostatne bolesti. Tumorska invazija limfnih čvorova (N stadij prema TNM-u) ima važnu ulogu u određivanju prognoze i planiranju daljnjeg liječenja bolesnika s karcinomom želuca. Koristan podatak za određivanje prognoze je i omjer tumorom zahvaćenih limfnih čvorova i ukupnog broja reseciranih limfnih čvorova (*engl. Lymph Node Ratio*, LNR), pri čemu se manji LNR povezuje s boljim preživljenjem. LNR pomaže i u odabiru adekvatne adjuvantne terapije, a za određivanje prognoze se može koristiti i kod pacijenata kod kojih je odstranjeno manje od 16 limfnih čvorova, koliko je minimalno preporučeno za optimalno određivanje stadija. Postojanje udaljenih metastaza (M stadij prema TNM-u) također korelira s lošijim preživljenjem pacijenata. (12)

Osim stadija bolesti, na prognozu utječu i drugi faktori. S lošijim su preživljenjem povezani difuzni histološki tip tumora, povećana ekspresija HER2 gena, niži stupanj diferencijacije (viši gradus) tumora, pozitivni reseksijski rubovi (R1), postojanje limfne, vaskularne ili perineuralne invazije te povišena razina tumorskih biljega. (12)

2 MATERIJALI I METODE

U sklopu ovog rada učinjena je retrospektivna analiza pacijenata kirurški liječenih u KBC Zagreb pod dijagnozom C16 (*Neoplasma malignum gasteris*) prema MKB-10 sustavu klasifikacije. Glavni izvor podataka za analizu bio je Bolnički informacijski sustav (BIS) KBC-a Zagreb. Dodatan izvor podataka vezanih uz datume smrti pacijenata bio je Registar za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Analizirani su pacijenti koji su operirani u razdoblju od 1.1.2016. do 31.12.2020. godine. U početni skup podataka uključeno je 208 pacijenata. Pacijenti koji su u navedenom razdoblju operirani zbog recidiva ranije kirurški liječene bolesti nisu uključeni u početni skup podataka.

Analizirani su sljedeći podaci: patohistološka dijagnoza tumora, spol, dob u trenutku operacije, krvna grupa, simptomi koji su prethodili dijagnozi bolesti, vrijednosti tumorskih biljega u serumu, vrsta operativnog postupka, opseg limfadenektomije, veličina i lokalizacija primarnog tumora, TNM stadij, gradus tumora, histološki tip tumora, broj izoliranih i pozitivnih limfnih čvorova, postojanje limfatične, perineuralne i venske invazije, stanje resekcijskih rubova, trajanje hospitalizacije, postoperativne komplikacije, primjena neoadjuvantne i adjuvantne terapije te preživljenje.

Iz navedenih parametara utvrđena je raspodjela prema PHD dijagnozama, a nakon toga je za adenokarcinom želuca određena dobna i spolna raspodjela, povezanost pojave karcinoma želuca s krvnom grupom i tumorskim biljezima, najčešći simptomi i znakovi koji su prethodili dijagnozi, udio pojedinih operativnih zahvata uključujući i vrstu limfadenektomije, udio operativnih zahvata s pozitivnim resekcijskim rubovima, udio pojedinih stadija i gradusa tumora, udio pojedinih histoloških tipova tumora, udio tumora s limfatičkom, venskom i perineuralnom invazijom, vrsta i učestalost pojavljivanja pojedinih postoperativnih komplikacija, prosječna duljina hospitalizacije, udio pacijenata liječenih adjuvantnom terapijom te preživljenje pacijenata. Poseban je naglasak stavljen na vrstu limfadenektomije u sklopu operativnih zahvata i na njenu povezanost s preživljenjem.

3 REZULTATI

U ovom su poglavlju prikazani rezultati provedene analize. U tablici 4. prikazana je raspodjela pacijenata prema patohistološki utvrđenoj dijagnozi (PHD). U 178 slučajeva dijagnosticiran je adenokarcinom želuca, a u jednom od njih je paralelno s adenokarcinomom pronađen i GIST vrlo niskog rizika za progresiju. U 13 slučajeva dokazan je samo GIST, od čega je 7 slučajeva GIST-a vrlo niskog rizika, 2 slučaja GIST-a niskog rizika, 1 slučaj GIST-a umjerenog rizika i 2 slučaja GIST-a visokog rizika za progresiju. U jednom je slučaju dokazan metastatski GIST. Kod 4 pacijenta dokazan je difuzni B-velikostanični limfom. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi planocelularnog karcinoma želuca, neuroendokrinog tumora želuca gradusa G2, metastaze adenokarcinoma kolona, metastaze melanoma, izravne invazije želuca adenokarcinomom gušterače, izravne invazije želuca kolangiokarcinomom, pleksiformnog fibromiksoma želuca, intraepitelne neoplazije visokog stupnja, intestinalne metaplazije, intestinalne metaplazije sa displazijom, želučane neuroendokrine displazije, lipoma i dobroćudne hipertrofije mišićnog sloja želučane stijenke.

Tablica 4. Podjela pacijenata prema patohistološkoj dijagnozi

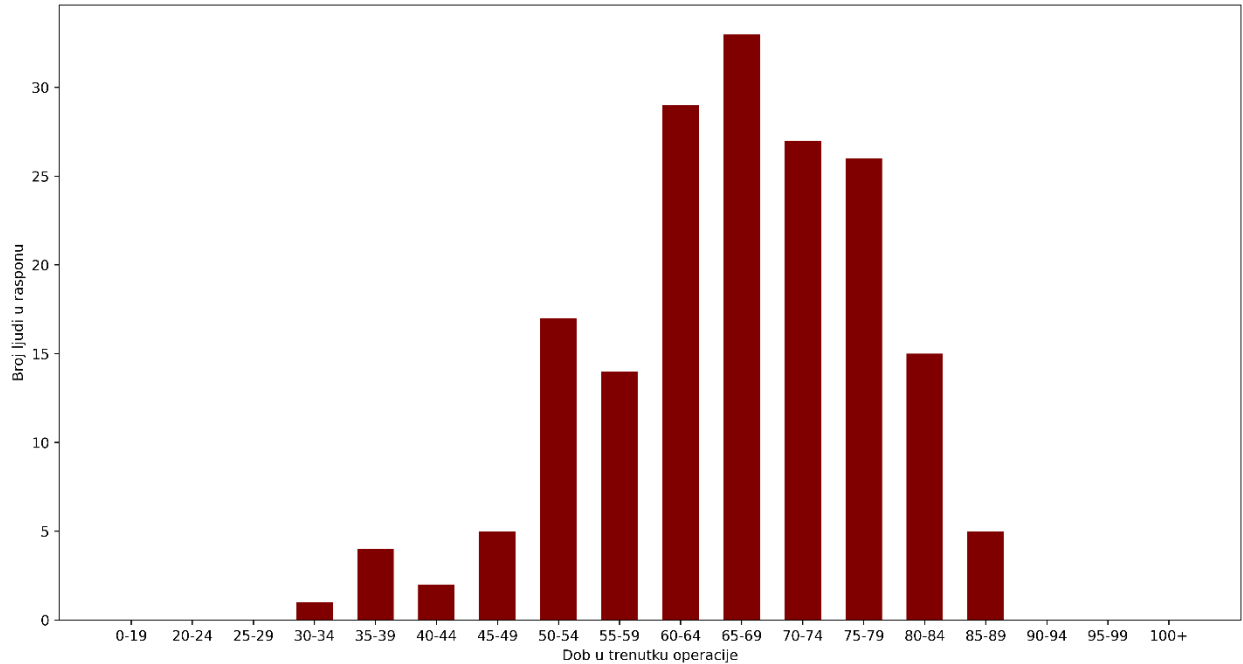
PHD dijagnoza	Broj pacijenata
<i>Adenocarcinoma ventriculi</i>	178
GIST (Gastrointestinalni stromalni tumor)	13
DLBCL (Difuzni B-velikostanični limfom)	4
<i>Carcinoma planocellulare ventriculi</i>	1
<i>Tumor neuroendocrinus ventriculi (G2)</i>	1
<i>Adenocarcinoma coli</i> (metastaza)	1
<i>Cholangiocarcinoma</i> (izravna invazija)	1
<i>Melanoma</i> (metastaza)	1

<i>Adenocarcinoma pancreatis</i> (izravna invazija)	1
Pleksiformni fibromiksom želuca	1
Intraepitelna neoplazija visokog stupnja	1
Intestinalna metaplazija i/ili displazija	2
Želučana neuroendokrina displazija	1
<i>Lipoma ventriculi</i>	1
Dobročudna hipertrofija mišićnog sloja	1
UKUPNO	208

U nastavku su prikazani rezultati dobiveni analizom 178 pacijenata liječenih na KBC Zagreb u razdoblju od 1.1.2016. do 31.12.2020. godine sa PHD dijagnozom adenokarcinoma želuca. Od ukupnog broja pacijenata 135 ih je bilo liječeno kurativnom kirurškom terapijom, a 43 pacijenata imalo je iresektabilni karcinom te su bili liječeni palijativnim zahvatom ili se odustalo od radikalnog zahvata nakon eksplorativne laparotomije. Neke su analize provedene na svim pacijentima dok su neke analize zbog svoje prirode provedene samo na skupini kurativno liječenih pacijenata.

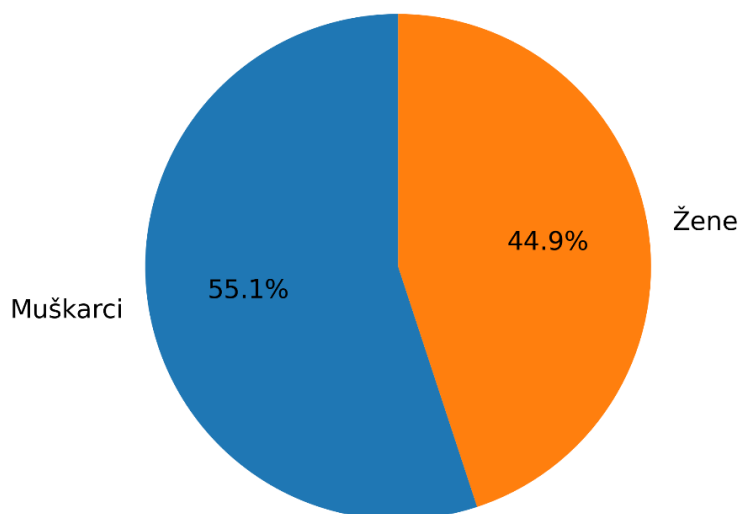
3.1 Dob, spol i krvne grupe

Pacijenti oboljeli od adenokarcinoma želuca analizirani su prema dobi i spolu te dodatno prema krvnim grupama. Prosječna dob pacijenata u trenutku operacije je 67 godina. Prosječna dob i u muškaraca i žena pojedinačno iznosi 67 godina. Najmlađi pacijent imao je 32 godine, a najstariji 88 godina. Od 178 pacijenata, 171 pacijenata (96%) imalo je 45 ili više godina, dok je 7 pacijenata (4%) bilo mlađe od 45 godina. Raspodjela pacijenata prema dobi u petogodišnjim rasponima prikazana je na slici 1.



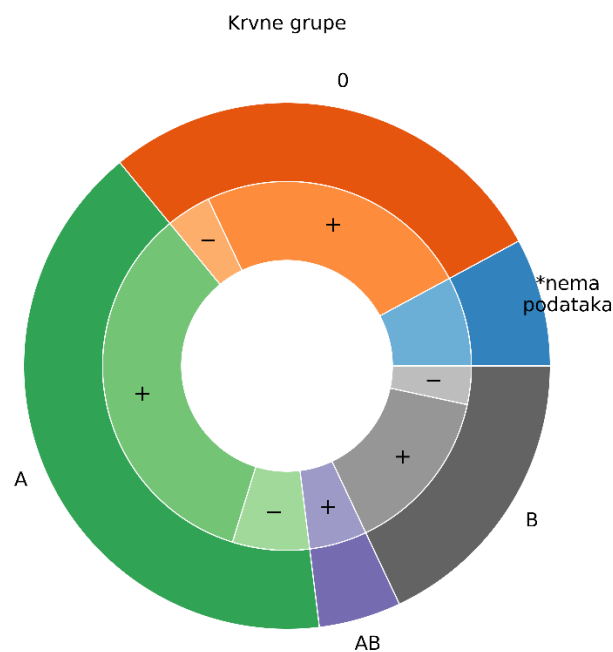
Slika 1. Grafički prikaz raspodjele pacijenata prema dobi

Među 178 pacijenata s dijagnosticiranim adenokarcinomom želuca bilo je 80 žena (44.9%) i 98 muškaraca (55.1%), što je grafički prikazano na slici 2.



Slika 2. Grafički prikaz raspodjele pacijenata po spolu

Kod pacijenata oboljelih od karcinoma želuca analizirana je krvna grupa kao rizični čimbenik. Od 178 pacijenata najviše ih je imalo krvnu grupu A koja je zabilježena u 41% slučajeva, od čega je 34.3% bilo Rh-pozitivno (grupa A+), a 6.7% Rh-negativno (grupa A-). U 28.1% pacijenata zabilježena je krvna grupa 0, od čega je 24.2% bilo Rh-pozitivno (grupa 0+), a 3.9% Rh-negativno (grupa 0-). Krvna grupa B zabilježena je u 18% pacijenata, od čega je 14.6% bilo Rh-pozitivno (grupa B+) i 3.4% Rh-negativno (grupa B-). U 5.1% slučajeva zabilježena je krvna grupa AB+, dok nijedan pacijent nije imao krvnu grupu AB-. Za 7.9% pacijenata u BIS-u nisu postojali podaci o krvnoj grupi. Slika 3. prikazuje raspodjelu pacijenata prema krvnim grupama.



Slika 3. Raspodjela pacijenata prema krvnoj grupi

3.2 Simptomi i znakovi

Za svih 178 pacijenata oboljelih od karcinoma želuca analizirani su anamnestički podaci o simptomima koji su prethodili dijagnozi. Podaci su bili dostupni za 172 pacijenata, dok za 6 pacijenata koji su preoperativno obrađivani u drugim ustanovama podaci nedostaju

u BIS-u KBC-a Zagreb. U tablici 5. nabrojani su svi simptomi i znakovi prema broju i udjelu pacijenata kod kojih su se pojavili. Pritom su neki pacijenti imali jedan ili više navedenih simptoma i znakova. Najčešći simptom kojega je navelo 81 pacijenata je nevoljni gubitak tjelesne mase. Kod 67 pacijenata javila se bol u području epigastrija. Povraćanje se javilo kod 53 pacijenata, od kojih su dva pacijenta navela povraćanje tamnog sadržaja poput taloga kave. Hematemeza se javila kod 8 pacijenata. Kod 45 pacijenata pojavila se sideropenična anemija prije dijagnoze karcinoma želuca. 44 pacijenata navelo je smanjenje apetita. 34 pacijenata navelo je pojavu crne stolice tj. melenu, a pojavu svježe krvi u stolici (hematoheziju) navela su 4 pacijenta. Mučnina se pojavila kod 32 pacijenta. Opća slabost i umor pojavljuje kao simptom u 22 slučaja. Kod 14 pacijenata javila se žgaravica, a 13 pacijenata imalo je disfagiju. U trenutku dijagnoze je u 4 slučaja bila prisutna palpabilna tumorska masa u epigastriju, a u 2 je slučaja postojala palpabilna metastaza u jajniku. Ostali rjeđi simptomi koji su se pojavili su navedeni u tablici 5. Asimptomatskih pacijenata bilo je 12.

Tablica 5. Simptomi i znakovi

SIMPTOMI I ZNAKOVI	BROJ PACIJENATA	UDIO PACIJENATA
Gubitak tjelesne mase	81	46%
Bol u epigastriju	67	38%
Povraćanje ili regurgitacija hrane	53	30%
Sideropenična anemija	45	25%
Inapetencija	44	25%
Melena	34	19%
Mučnina	32	18%
Opća slabost ili umor	22	12%
Žgaravica	14	8%
Disfagija	13	7%
Podrigivanje	9	5%
Hematemeza	8	4%
Osjećaj težine u želucu	8	4%
Rana sitost	5	3%
Hematohezija	4	2%
Nadutost	4	2%
Palpabilna tumorska tvorba u epigastriju	4	2%
Štucanje	3	2%
Palpabilna metastaza u jajniku	2	1%
Ileus	2	1%
Ascites	2	1%

Paraneoplastični dermatomiozitis	1	<1%
Odinofagija	1	<1%
Hemoragijski šok	1	<1%
Kaheksija	1	<1%
Sinkopa	1	<1%
Vrtoglavica	1	<1%
Noćno znojenje	1	<1%
Opstipacija	1	<1%
Akutni abdomen zbog perforacije tumora	1	<1%
Duboka venska tromboza	1	<1%
Nespecificirani želučani simptomi	11	6%
Bez simptoma	12	7%
Nema podataka*	6	3%

3.3 Tumorski biljezi

Analizirani su podaci o preoperativno određivanim tumorskim biljezima CEA i CA 19-9. Biljeg CEA preoperativno je određen u 94 pacijenata, a CA 19-9 u 87 pacijenata. Kod ostalih pacijenata biljezi nisu bili određivani ili podaci nisu bili upisani u BIS KBC-a Zagreb budući da su neki pacijenti preoperativno obrađivani u drugim ustanovama. Među 94 pacijenata kojima je preoperativno određena razina CEA u serumu, njih 34 (36%) imalo je povišene vrijednosti, dok je 60 pacijenata (64%) imalo normalne vrijednosti ovog biljega u serumu. Među 87 pacijenata kojima je preoperativno određena razina CA 19-9 u serumu, njih 29 (33%) je imalo povišene serumske vrijednosti, dok je 58 pacijenata (67%) imalo normalne serumske vrijednosti ovog biljega. Oba su biljega određivana kod 84 pacijenata, od čega je 13 pacijenata imalo povišene serumske vrijednosti oba biljega (15%). Normalna vrijednost CEA u serumu je < 3.8 ug/L, a normalna vrijednost CA 19-9 u serumu je < 37.0 kIU/L (referentne vrijednosti laboratorija koji je analizirao uzorke).

3.4 Operativni zahvati i limfadenektomija

Analizirani su operativni zahvati koji su se izvodili u svrhu kurativnog liječenja pacijenata. Vrste operativnih zahvata koji su primijenjivani su totalna gastrektomija, subtotalna distalna gastrektomija te parcijalna proksimalna gastrektomija. Totalna gastrektomija provedena je u 79 pacijenata. Za rekonstrukciju nakon totalne gastrektomije koristila se

Roux-en-Y metoda. Subtotalna gastrektomija provedena je u 53 pacijenata. Nakon subtotalne gastrektomije kao metode rekonstrukcije koristile su se Roux-en-Y metoda u 18 slučajeva i Billroth II metoda uz uspostavu enteroenteralne anastomoze po Braunu u 36 slučajeva. Proksimalna gastrektomija uz uspostavu ezofagogastrične anastomoze provedena je kod 2 pacijenta. Tablica 6. prikazuje broj i udio pojedinih kirurških zahvata provedenih u svrhu kurativnog liječenja pacijenata. Kod svih se navedenih operativnih zahvata koristio laparotomijski pristup.

D2 limfadenektomija provedena je u 54% slučajeva (73 pacijenata), a limfadenektomija manjeg opsega je provedena u 46% slučajeva (62 pacijenata). U sklopu totalne gastrektomije D2 limfadenektomija je učinjena u 49 slučajeva, odnosno 62% totalnih gastrektomija uključivalo je D2 limfadenektomiju. U sklopu subtotalne gastrektomije D2 limfadenektomija je učinjena u 24 slučaja, odnosno 44% subtotalnih gastrektomija uključivalo je limfadenektomiju D2. Ni jedan od dva slučaja proksimalne gastrektomije nije uključivao D2 limfadenektomiju. Navedeni su rezultati prikazani u tablici 7.

Tablica 6. Operativni zahvati kurativno liječenih pacijenata

OPERATIVNI ZAHVAT I METODA REKONSTRUKCIJE	BROJ OPERACIJA	POSTOTAK OPERACIJA
Totalna gastrektomija, Roux-en-Y	79	58.5%
Subtotalna gastrektomija, Roux-en-Y	18	13.3%
Subtotalna gastrektomija, Billroth II + Braun	36	26.7%
Proksimalna gastrektomija, ezofagogastrična anastomoza	2	1.5%

Tablica 7. D2 limfadenektomija u operativnim zahvatima

OPERATIVNI ZAHVAT	D2 limfadenektomija	Bez D2 limfadenektomije
Totalna gastrektomija	49	30
Subtotalna gastrektomija	24	30
Proksimalna gastrektomija	0	2
Ukupno	73 (54%)	62 (46%)

3.5 Stadij bolesti

Pacijenti koji su kurativno liječeni analizirani su prema patološkom T i N stadiju bolesti te prema patološki i klinički evidentiranim udaljenim metastazama. Distribucija pacijenata prema T i N stadiju prikazana je u tablici 8, pri čemu su prikazane samo kombinacije T i N stadija koje su se pojavile kod pacijenata dok ostale kombinacije nisu navedene. Stadij T1a utvrđen je za 4 tumora, stadij T1b za 12 tumora, stadij T2 za 14 tumora, stadij T3 za 60 tumora, stadij T4a za 36 tumora i stadij T4b za 8 tumora. Kod 38 pacijenata nisu nađene metastaze u limfnim čvorovima (stadij N0). Kod 22 pacijenta utvrđen je stadij N1, kod 20 pacijenata stadij N2, kod 35 pacijenata stadij N3a, a kod 19 pacijenata stadij N3b. Za jednog pacijenta nisu bili dostupni patološki T i N stadij jer ih nije bilo moguće odrediti.

Posebno je analizirana raspodjela T i N stadija u kurativnim operativnim zahvatima sa i bez limfadenektomije D2. Zahvatima sa limfadenektomijom D2 stadij T1a liječen je u 1 slučaju od ukupnih 4, stadij T1b u 4 slučaja od ukupnih 12, T2 u 7 slučajeva od ukupnih 14, stadij T3 u 36 slučajeva od ukupnih 60, T4a u 22 slučaja od ukupnih 36 i T4b u 3 slučaja od ukupnih 8 slučajeva. Stadij N0 liječen je D2 limfadenektomijom u 15 slučajeva od ukupnih 38, N1 u 12 slučajeva od ukupnih 22, N2 u 10 od ukupnih 20 slučajeva, N3a u 21 od ukupnih 35 slučajeva, a N3b u 15 od ukupnih 19 slučajeva. Navedeni su rezultati prikazani u tablicama 9 i 10.

Među kurativno liječenim pacijentima, njih 51 (38%) imalo je prošireni karcinom s invazijom okolnih organa ili već metastatski proširenu bolest. Najčešća je bila karcinoza peritoneuma koja je bila prisutna u 19 slučajeva. Kod 12 je pacijenata bila prisutna invazija gušterače, kod 10 je pacijenata postojala metastaza u jetri, kod 9 pacijenata tumor je zahvaćao mezokolon, a kod 8 pacijenata postojale su metastaze na različitim dijelovima kolona. Ostale lokalizacije metastaza koje su se pojavljivale su duodenum, dijafragma, slezena, jednjak i jajnik. Kod nekih je pacijenata bilo zahvaćeno više od jedne lokalizacije. U većini je slučajeva metastaza ili područje invazije resecirano zajedno s primarnim tumorom.

Dodatno, izračunat je i prosječan broj limfnih čvorova koji su disecirani i služili su za određivanje N stadija. Prosječan broj diseciranih limfnih čvorova u svim kurativnim

operacijama iznosi 17, a prosjek pozitivnih čvorova iznosi 38%. Prosječni broj diseciranih limfnih čvorova u sklopu operativnih zahvata koji su uključivali D2 limfadenektomiju je 21, a u prosjeku ih je bilo pozitivno 40%.

Tablica 8. Broj slučajeva pojedinih kombinacija T i N stadija tumora

T i N stadij	Broj slučajeva
T1aN0	4
T1bN0	11
T1bN2	1
T2N0	9
T2N1	3
T2N2	2
T3N0	11
T3N1	17
T3N2	10
T3N3a	16
T3N3b	6
T4aN0	3
T4aN1	2
T4aN2	5
T4aN3a	14
T4aN3b	12
T4bN2	2
T4bN3a	5
T4bN3b	1
nepoznato	1

Tablica 9. T stadiji tumora u pojedinim vrstama kurativnih operacija

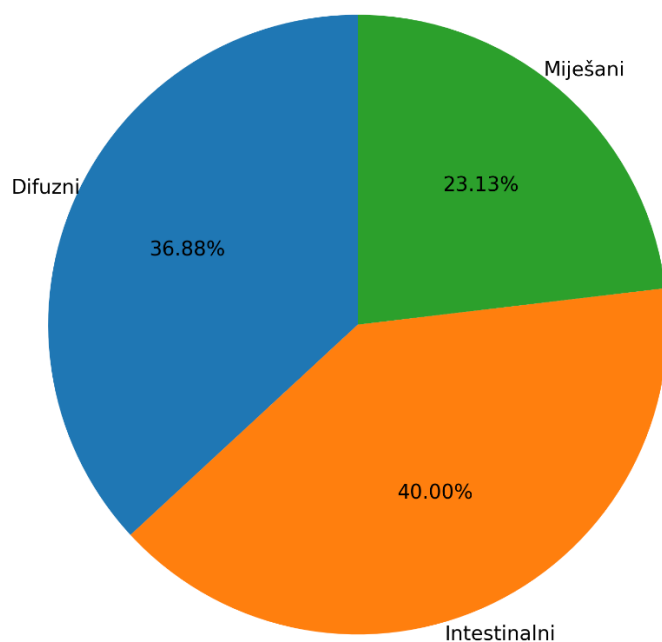
T stadij	D2 limfadenektomija	Bez D2 limfadenektomije	Ukupno kurativni zahvati
T1a	1	3	4
T1b	4	8	12
T2	7	7	14
T3	36	24	60
T4a	22	14	36
T4b	3	5	8

Tablica 10. N stadiji u pojedinim vrstama kurativnih operacija

N stadij	D2 limfadenektomija	Bez D2 limfadenektomije	Ukupno kurativni zahvati
N0	15	23	38
N1	12	10	22
N2	10	10	20
N3a	21	14	35
N3b	15	4	19

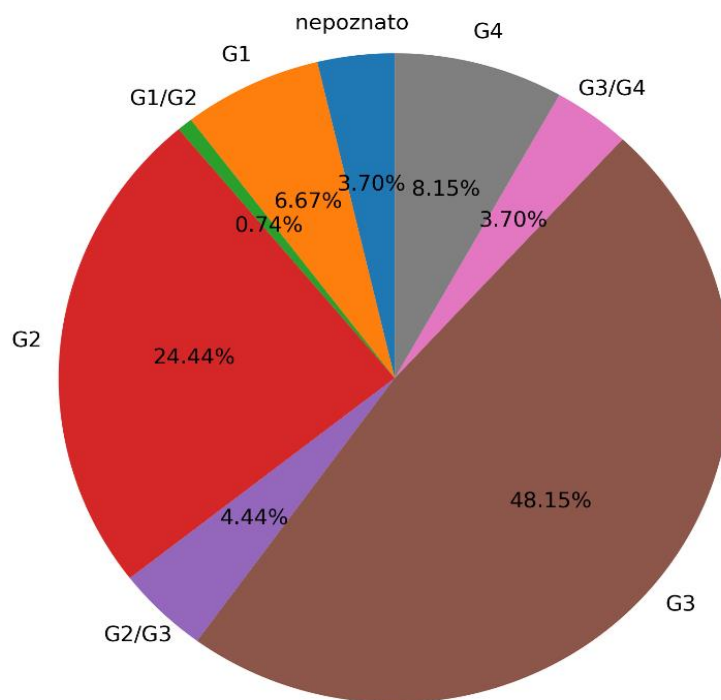
3.6 Histološki tip i gradus tumora

Od 178 pacijenata, za 160 pacijenata su bili dostupni podaci o histološkom tipu tumora. Najčešće se pojavio intestinalni tip tumora (u 40% tumora), difuzni tip (ili slabo kohezivni tip) sa stanicama prstena pečatnjaka pojavio se u 37% tumora, dok se miješani tip s karakteristikama oba navedena tipa tumora pojavio u 23% tumora. Navedeni su podaci grafički prikazani na slici 4.



Slika 4. Raspodjela tumora prema histološkim tipovima

Od 135 kurativno liječenih pacijenata, za njih 130 su postojali podaci o stupnju diferenciranosti tumora (gradus). Ukupno je 9 pacijenata imalo dobro diferencirani tumor (G1), 1 je pacijent imao umjereno do dobro diferencirani tumor (G1/G2), 33 pacijenata imalo je umjereno diferencirani tumor (G2), 6 pacijenata imalo je slabo do umjereno diferenciran tumor (G2/G3), 65 pacijenata imalo je slabo diferenciran tumor (G3), 5 pacijenata imalo je nediferenciran do slabo diferenciran tumor (G3/G4), a 11 pacijenata imalo je nediferenciran tumor (G4). Raspodjela pacijenata prema stupnju diferenciranosti tumora prikazana je na slici 5.



Slika 5. Graf raspodjele tumora prema gradusu

3.7 Resekcijski rubovi, lokalizacija i veličina tumora

Za pacijente liječene kurativnom operacijom analiziran je status resekcijских rubova nakon gastrektomije. Kod 122 pacijenata, odnosno u 90% slučajeva tumor je u cijelosti odstranjen te su resekcijски rubovi bili negativni. Kod 12 pacijenata, odnosno u 9% slučajeva utvrđeni su pozitivni resekcijски rubovi tumora te je kod njih zaostao rezidualan

tumor na primarnom sijelu. Za jednoga pacijenta nisu postojali podaci o statusu resekcijskih rubova.

Za svih je 178 pacijenata analizirana lokalizacija tumora unutar želuca. Tumori su najčešće zahvaćali antropilorično područje (u 43% slučajeva) i malu krivinu (u 40% slučajeva). Pritom tumori najčešće nisu bili ograničeni samo na jedno područje unutar želuca. Cijeli je želudac bio zahvaćen tumorom u 15% slučajeva.

Za tumore koji su resecirani u kurativnim operacijama analizirana je veličina tumora u najvećem promjeru te ona u prosjeku iznosi 5.83 centimetara.

3.8 Limfatična, venska i perineuralna invazija

Za svih 178 pacijenata s dijagnozom adenokarcinoma iz PHD nalaza je analizirano postojanje limfatične invazije (malih limfnih žila), venske invazije (velikih vena) te perineuralne invazije tumorom. Limfatična invazija tumorom prisutna je u 55.06% uzoraka, u 23.03% uzoraka nije prisutna, a u 21.91% uzoraka invazija je nesigurna ili ju nije bilo moguće odrediti. Venska invazija prisutna je u 28.09% uzoraka, u 42.7% uzoraka nije prisutna, a u 29.21% uzoraka invazija je nesigurna ili ju nije bilo moguće odrediti. Perineuralna invazija prisutna je u 43.82% uzoraka, u 32.58% uzoraka nije prisutna, a u 23.6% uzoraka invazija je nesigurna ili ju nije bilo moguće odrediti.

3.9 Postoperativne komplikacije i trajanje hospitalizacije

Od 178 pacijenata koji su podvrgnuti operaciji, 46 pacijenata (26%) imalo je jednu ili više postoperativnih komplikacija. Zabilježene su komplikacije: 12 slučajeva pojave intraabdominalnog apscesa, 11 slučajeva infekcije laparotomijske rane, 4 slučaja peritonitisa, 4 slučaja dehiscencije anastomoze, 4 slučaja pojave enterokutane fistule, 4 slučaja produljene hemodinamske nestabilnosti, 3 slučaja pojave pleuralnog izljeva, 3 slučaja intraabdominalnog krvarenja (hematom), 2 slučaja pneumoperitoneuma, 2 slučaja seroma, 2 slučaja pneumonije, 2 slučaja plućne embolije od kojih 1 sa smrtnim ishodom, 2 smrtna ishoda u postoperativnom periodu zbog multiorganskog zatajenja (komplikacija osnovne bolesti), 2 slučaja opstruktivnog ileusa (od čega 1 slučaj zbog inkarceracije unutarnje hernije, a drugi slučaj uzrokovan postoperativnim adhezijama), 2

slučaja febriliteta nedefiniranog uzroka, 1 slučaj duboke venske tromboze, 1 slučaj neprohodne gastroenteroanastomoze, 1 slučaj dehiscencije šava želuca, 1 slučaj dehiscencije šava bataljka cistikusa, 1 slučaj nekroze pankreasa, 1 slučaj sepse, 1 slučaj flegmone abdominalnog tegmentuma, 1 slučaj ventralne hernije, 1 slučaj pojave krvarećeg ulkusa na gastroenteralnoj anastomozi, 1 slučaj postoperativne respiratorne insuficijencije, 1 slučaj pneumomedijastinuma, 1 slučaj pneumotoraksa, 1 slučaj smetnje pasaže, 1 slučaj pojave disfagije, 1 slučaj kolitisa te 1 slučaj pankreatitisa. Tablica 11 prikazuje popis najčešćih postoperativnih komplikacija i broj pacijenata kod kojih se pojavila pojedina komplikacija. Važno je napomenuti da je dio pacijenata nastavio liječenje u drugim ustanovama ili se nije javljao na kontrole te su za njih bili dostupni samo podaci do otpusta iz bolnice. Stoga podaci o kasnijim komplikacijama, ako ih je bilo, nisu bili dostupni analizi.

Gledajući samo kurativno liječene pacijente, njih 30% imalo je postoperativne komplikacije. Među kurativno liječenim pacijentima kod kojih je provedena D2 limfadenektomija, 27% pacijenata imalo je postoperativne komplikacije, dok su se u skupini kurativno liječenih bez D2 limfadenektomije postoperativne komplikacije pojavile u 32% slučajeva.

Trajanje hospitalizacije pojedinog pacijenta izraženo je kao broj dana od datuma prijema do datuma otpusta pacijenta. Prosječno trajanje hospitalizacije je 15 dana. Najdulja je hospitalizacija trajala 81 dan zbog komplikacija i produljenog oporavka pacijenta. Najkraća hospitalizacija trajala je 4 dana i završila je smrtnim ishodom.

Tablica 11. Najčešće postoperativne komplikacije

KOMPLIKACIJA	BROJ PACIJENATA
Intraabdominalni apsces	12
Infekcija rane	11
Dehiscencija anastomoze	4
Peritonitis	4
Enterokutana fistula	4
Hemodinamska nestabilnost	4
Pleuralni izljev	3
Intraabdominalni hematoma	3
Pneumoperitoneum	2
Serom	2

Pneumonija	2
Plućna embolija	2
Opstruktivni ileus	2
Febrilitet	2

3.10 Neoadjuvantna i adjuvantna terapija

Kod pacijenata koji su liječeni kurativnom kirurškom terapijom (njih 136) analizirana je primjena neoadjuvantne i adjuvantne terapije. Neoadjuvantna kemoterapija bila je primijenjena kod ukupno 8 pacijenata (5.8% pacijenata) od čega su 4 pacijenta liječena i postoperativnom adjuvantnom kemoterapijom, a 1 pacijent liječen je i postoperativnom adjuvantnom kemoradioterapijom. Ukupno je 69 pacijenata (50.7% pacijenata) bilo liječeno adjuvantnom kemoterapijom, od čega je 20 pacijenata liječeno adjuvantnom kemoterapijom u kombinaciji s radioterapijom, 4 su pacijenta liječena neoadjuvantnom i adjuvantnom kemoterapijom dok je jedan pacijent liječen neoadjuvantnom kemoterapijom i adjuvantnom kemoradioterapijom. Adjuvantna radioterapija primijenjena je zajedno s adjuvantnom kemoterapijom kod 21 pacijenta (15.4% pacijenata), od čega je jedan pacijent primio i neoadjuvantnu kemoterapiju. Kod 52 pacijenta (38.2%) nije primijenjen nikakav oblik neoadjuvantne niti adjuvantne terapije. U tablici 12 prikazan je broj i postotak pacijenata koji su primili pojedini tip terapije. Za 12 pacijenata nisu bili dostupni podatci vezani uz primjenu adjuvantne terapije jer su dalje praćeni u drugim ustanovama.

Tablica 12. Raspodjela pacijenata prema primijenjenoj adjuvantnoj terapiji

VRSTA TERAPIJE	BROJ PACIJENATA	UDIO PACIJENATA
Neoadjuvantna kemoterapija	3	2.2%
Adjuvantna kemoterapija	44	32.4%
Adjuvantna kemoradioterapija	20	14.7%
Neoadjuvantna i adjuvantna kemoterapija	4	2.9%

Neoadjuvantna i adjuvantna kemoradioterapija	1	0.7%
Bez dodatne terapije	52	38.2%
Nema podataka	12	8.8%

3.11 Preživljenje

Iz Registra za rak dobiveni su podaci o datumima smrti pacijenata analiziranih u ovom radu, a koji su preminuli u periodu od 1.1.2016. do 31.12.2021. godine. Od ukupnih 178 pacijenata, podaci o datumima smrti (ako je do nje došlo) bili su dostupni za 177 pacijenata. Za jednog pacijenta podaci nisu bili dostupni jer nije državljanin Republike Hrvatske, a praćenje nije nastavio u KBC Zagreb. Izračunato je jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje ukupno preživljenje, preživljenje kirurški kurativno liječenih pacijenata, preživljenje pacijenata liječenih kurativnom kirurškom terapijom koja je uključivala D2 limfadenektomiju u odnosu na kurativno liječene pacijente kod kojih je provedena limfadenektomija manjeg opsega te preživljenja pacijenata u odnosu na T stadij i N stadij tumora. Izračunat je i ukupni medijan preživljenja i medijan preživljenja za kurativno liječene pacijente. Jednogodišnje preživljenje za sve kategorije uključuje pacijente koji su operirani u periodu od 1.1.2016. do 31.12.2020. Trogodišnje preživljenje za sve kategorije kao i medijani preživljenja uključuju pacijente koji su operirani u periodu od 1.1.2016. do 31.12.2018. Petogodišnje preživljenje uključuje pacijente koji su operirani u periodu od 1.1.2016. do 31.12.2016.

Ukupno jednogodišnje preživljenje izračunato je za svih 177 pacijenata te ono iznosi 53%. Jednogodišnje preživljenje pacijenata liječenih kurativnim kirurškim zahvatom izračunato je za 134 pacijenata i iznosi 64%. Ukupno trogodišnje preživljenje izračunato je za 118 pacijenata i ono iznosi 35%. Trogodišnje preživljenje izračunato je za 94 kurativno liječenih pacijenata i ono iznosi 41%. Ukupno petogodišnje preživljenje izračunato je za 44 pacijenata i iznosi 32%. Petogodišnje preživljenje kurativno liječenih pacijenata izračunato je za 38 pacijenata i ono iznosi 34%. Navedeni rezultati su prikazani u tablici 13.

Jednogodišnje preživljenje pacijenata liječenih kurativnom kirurškom terapijom koja je uključivala D2 limfadenektomiju iznosi 61% i izračunato je na uzorku od 72 pacijenata. Jednogodišnje preživljenje ostalih kurativno liječenih pacijenata iznosi 68% i izračunato je na uzorku od 62 pacijenata. Trogodišnje preživljenje pacijenata liječenih D2 limfadenektomijom iznosi 39% (na uzorku od 49 pacijenata), dok za ostale kurativno liječene pacijente iznosi 44% (na uzorku od 45 pacijenata). Petogodišnje preživljenje pacijenata liječenih D2 limfadenektomijom iznosi 29% (na uzorku od 17 pacijenata), a petogodišnje preživljenje ostalih kurativno liječenih pacijenata iznosi 38% (na uzorku od 21 pacijenata). Navedeni rezultati prikazani su u tablici 14.

Jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje pacijenata izračunato je za kirurški kurativno liječene pacijente s poznatim T i N stadijem tumora. Preživljenja su prikazana kao postotak preživjelih pacijenata u ukupnom broju pacijenata s tumorima jednakog T, odnosno N stadija.

Preživljenja u odnosu na pojedini T stadij tumora prikazana su u tablici 15.

Jednogodišnje preživljenje pacijenata sa ranim karcinomom (stadijem T1a,b) iznosi 75%, s karcinomom stadija T2 93%, s karcinomom stadija T3 iznosi 73%, a s karcinomom stadija T4 iznosi 39%. Trogodišnje preživljenje pacijenata s ranim karcinomom iznosi 78%, za stadij T2 iznosi 75%, za stadij T3 iznosi 43%, a za stadij T4 preživljenje je 12%. Petogodišnje preživljenje za rani karcinom je 75%, za tumore T2 stadija iznosi također 75%, za T3 tumore iznosi 30%, dok za T4 tumore ono iznosi 10%. Važno je napomenuti da podaci za T1a stadij tumora imaju malu statističku značajnost, s obzirom na mali broj pacijenata s navedenim stadijem u uzorku.

Preživljenja u odnosu na N stadij tumora prikazana su u tablici 16. Jednogodišnje preživljenje pacijenata s negativnim limfnim čvorovima iznosi 87%, trogodišnje preživljenje iznosi 74%, dok petogodišnje preživljenje iznosi 60%. Jednogodišnje preživljenje pacijenata sa stadijem N1 tumora iznosi 73%, trogodišnje 44% i petogodišnje 29%. Jednogodišnje preživljenje za stadij N2 iznosi 60%, trogodišnje 43% a petogodišnje također 43%. Jednogodišnje preživljenje za stadij N3a iznosi 62%, trogodišnje 21%, a petogodišnje 18%. Za stadij N3b jednogodišnje preživljenje iznosi 16%, trogodišnje 8%, a petogodišnje preživljenje iznosi 0%.

Ukupni medijan preživljenja iznosi 16.3 mjeseci. Medijan preživljenja kurativno liječenih pacijenata iznosi 26.4 mjeseca, dok je medijan preživljenja pacijenata s iresektabilnim tumorima 4.7 mjeseci. Medijan preživljenja kurativno liječenih pacijenata kojima je provedena limfadenektomija D2 iznosi 23.5 mjeseci, a medijan preživljenja pacijenata kurativno liječenih bez D2 limfadenektomije iznosi 28.8 mjeseci.

Tablica 13. Ukupno preživljenje i preživljenje kirurški kurativno liječenih pacijenata

	Jednogodišnje preživljenje	Trogodišnje preživljenje	Petogodišnje preživljenje
Ukupno	94/177 (53.11%)	41/118 (34.75%)	14/44 (31.82%)
Kurativno liječeni	86/134 (64.18%)	39/94 (41.49%)	13/38 (34.21%)

Tablica 14. Preživljenje pacijenata liječenih kurativnom kirurškom terapijom sa i bez D2 limfadenektomije

	Jednogodišnje preživljenje	Trogodišnje preživljenje	Petogodišnje preživljenje
S D2 limfadenektomijom	44/72 (61.11%)	19/49 (38.78%)	5/17 (29.41%)
Bez D2 limfadenektomije	42/62 (67.74%)	20/45 (44.44%)	8/21 (38.10%)

Tablica 15. Preživljenje pacijenata u odnosu na T stadij tumora

T stadij tumora	Jednogodišnje preživljenje	Trogodišnje preživljenje	Petogodišnje preživljenje
T1a	2/4 (50.00%)	1/1 (100.00%)	0/0
T1b	10/12 (83.33%)	6/8 (75.00%)	3/4 (75.00%)
T2	13/14 (92.86%)	9/12 (75.00%)	3/4 (75.00%)
T3	43/59 (72.88%)	20/47 (42.55%)	6/20 (30.00%)
T4a	14/36 (38.89%)	1/18 (5.56%)	0/5 (0.00%)
T4b	3/8 (37.50%)	2/8 (25.00%)	1/5 (20.00%)

Tablica 16. Preživljenje pacijenata u odnosu na N stadij tumora

N stadij tumora	Jednogodišnje preživljenje	Trogodišnje preživljenje	Petogodišnje preživljenje
N0	33/38 (86.84%)	20/27 (74.07%)	6/10 (60.00%)
N1	16/22 (72.73%)	7/16 (43.75%)	2/7 (28.57%)
N2	12/20 (60.00%)	6/14 (42.86%)	3/7 (42.86%)
N3a	21/34 (61.76%)	5/24 (20.83%)	2/11 (18.18%)
N3b	3/19 (15.79%)	1/13 (7.69%)	0/3 (0.00%)

4 RASPRAVA

Analizom početnog skupa podataka dobiveno je da je ukupno 178 osoba oboljelih od adenokarcinoma želuca kirurški liječeno na KBC Zagreb u periodu od 5 godina (1.1.2016 – 31.12.2020. godine). Adenokarcinom želuca bio je očekivano najčešći među dijagnosticiranim malignim tumorima želuca. Ukupno se 43 pacijenata prezentiralo sa iresektabilnim tumorom, dok je 135 pacijenata bilo liječeno kirurškim zahvatima s kurativnim ciljem.

Dobivena spolna i dobna raspodjela pacijenata donekle je u skladu s očekivanjima. Učestalost pojave karcinoma želuca veća je u muškaraca nego u žena za 10%, a u literaturi se navodi dva do tri puta veća učestalost u muškaraca u odnosu na žene. Incidencija karcinoma prije 45. godine očekivano je vrlo niska, dok je najviša incidencija zabilježena u dobnoj skupini od 65 do 69 godina. Prosječna dob kod dijagnoze je 67 godina, što približno odgovara prosječnoj dobi od 70 godina koja se navodi u literaturi. Krvna grupa koju ima najviše pacijenata oboljelih od karcinoma želuca je grupa A koja je zastupljena u 41% pacijenata. To se slaže sa dosadašnjim saznanjima da je krvna grupa A rizični čimbenik za karcinom želuca. Ipak, ovakva distribucija krvnih grupa u ovom istraživanju nema veliko značenje jer je krvna grupa A općenito najčešća u populaciji Hrvatske. (6,22)

Što se tiče simptoma i znakova kojima su se prezentirali pacijenti, najčešće su se pojavljivali nespecifični simptomi kao što je gubitak tjelesne mase, bol u epigastriju, povraćanje, inapetencija, mučnina te opća slabost i umor. Kod značajnog su se broja pacijenata pojavile melena i sideropenična anemija kao znakovi krvarenja iz tumora. U 7% pacijenata nije bilo nikakvih simptoma karcinoma želuca. Nespecifičnost simptoma i asimptomatski rast tumora doveli su do kasnijeg javljanja pacijenata liječniku i do kasnijeg otkrivanja karcinoma. Na temelju navedenog se otvara pitanje potencijalne dobrobiti uvođenja programa ranog otkrivanja karcinoma želuca i u Hrvatskoj.

Tumorski biljeg CEA preoperativno je bio povišen u 36% pacijenata, dok je biljeg CA 19-9 bio povišen u 33% pacijenata. Navedeni su rezultati pokazali višu korelaciju između karcinoma želuca i povišenih serumskih razina tumorskih biljega u usporedbi s

rezultatima metaanalize koju su proveli Shimada i suradnici (11) u kojoj su povišene vrijednosti CEA bile detektirane u 24% slučajeva karcinoma želuca, a vrijednosti CA 19-9 u bile su povišene u 27% slučajeva. Navedena metaanaliza pokazala je i češću povezanost povišenih tumorskih biljega s uznapredovalim stadijima karcinoma želuca. Ovo ukazuje na moguću korist određivanja tumorskih biljega u dijagnostici i preoperativnoj evaluaciji proširenosti karcinoma želuca, a ne samo u postoperativnom praćenju.

Rezultati su pokazali da je u većine pacijenata karcinom otkriven već u uznapredovalim fazama. U prilog tome govori već navedena činjenica da se 24% pacijenata pri dijagnozi prezentiralo inoperabilnim karcinomom. Nadalje, u pacijenata koji su se liječili kurativnom operacijom najčešći T i N stadiji tumora bili su T3 i i N3a, a njih 38% imalo je tumor koji invadira okolne strukture ili ima udaljene metastaze. Značajno je i da je 15% kurativno liječenih karcinoma želuca zahvaćalo cijeli želudac.

Analiza histoloških tipova tumora pokazala je relativno visoki udio (37%) difuznog tipa tumora koji ima tendenciju agresivnijeg rasta i širenja. Uz to, najčešći je gradus tumora bio G3, odnosno većina je tumora bila slabo diferencirana. Limfatična je invazija dokazana u 55% tumora, venska invazija u 28% tumora, a perineuralna je invazija dokazana u 44% uzoraka. Svi navedeni čimbenici upućuju na veliki udio agresivnijih tipova karcinoma želuca sklonih progresiji, a povezuju se sa smanjenim preživljenjem.

Operativni zahvati koji su se primjenjivali u svrhu kurativnog liječenja pacijenata su totalna gastrektomija, subtotalna distalna gastrektomija i proksimalna parcijalna gastrektomija. Totalna gastrektomija s Roux-en-Y rekonstrukcijom bila je najčešće korištena metoda (u 58.5%) jer se zbog proširenosti ili lokalizacije tumora u većini slučajeva nije mogla učiniti resekcija manjeg opsega. Subtotalna gastrektomija bila je primijenjena u 40% slučajeva, a za rekonstrukciju je najčešće bila primjenjivana Billroth II metoda uz uspostavu enteroenteralne anastomoze po Braunu. Proksimalna je gastrektomija bila primijenjena u samo dva slučaja kada je tumor bio ograničen na proksimalni dio želuca uz mogućnost uspostave ezofagogastrične anastomoze nakon resekcije. Limfadenektomija D2 učinjena je u 62% totalnih gastrektomija te u 44% subtotalnih gastrektomija, dok su ostali zahvati uključivali limfadenektomiju manjeg

opsega. Svi su navedeni zahvati bili provedeni laparotomijskim pristupom. Mnoga novija istraživanja, poput onih koje su proveli Yu i suradnici, Zeng i suradnici te Li i suradnici (23–25) ukazuju na mogućnost primjene laparoskopske kirurgije u kurativnom liječenju karcinoma želuca. U njima se pokazalo da se laparoskopskim pristupom može izvesti operacija jednake učinkovitosti kao i kod laparotomijskog pristupa, uključujući i limfadenektomiju, a da se pritom skрати postoperativni oporavak i trajanje hospitalizacije pacijenata. Međutim, većina je tih istraživanja provedena u azijskim zemljama te postoji potreba evaluacije ove metode i u zapadnim zemljama.

Analizom dostupnih podataka dobiveno je da su najčešće postoperativne komplikacije koje su se pojavile intraabdominalni apsces i infekcija laparotomijske rane, dok su se ostale komplikacije poput dehiscencije anastomoze, peritonitisa i enterokutane fistule nešto rjeđe pojavljivale. Zanimljiva je činjenica da je bilo manje postoperativnih komplikacija nakon zahvata koji su uključivali D2 limfadenektomiju u odnosu na manje opsežne zahvate.

Više od 50% pacijenata primalo je neki oblik adjuvantne terapije. Najviše je pacijenata primalo adjuvantnu kemoterapiju (51%), a 15% pacijenata primalo je adjuvantnu kemoradioterapiju. Mali je broj pacijenata primao neoadjuvantnu kemoterapiju (6%). Metaanaliza koju su proveli Cocolini i suradnici (21) pokazala je značajno povećanje preživljenja pacijenata liječenih neoadjuvantnom terapijom u odnosu na pacijente liječene isključivo kirurški, što upućuje na moguću korist šire primjene neoadjuvantne terapije u svrhu povećanja preživljenja bolesnika.

Rezultati pokazuju da je ukupno jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje pacijenata oboljelih od karcinoma želuca 53%, 35% i 32%, dok je jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje kurativno liječenih pacijenata 64%, 41% i 34%. Medijan preživljenja značajno je veći za kurativno liječene pacijente i on iznosi 26.4 mjeseci u odnosu na 4.7 mjeseci koliki je medijan preživljenja pacijenata s iresektabilnim karcinomom.

Rezultati vezani uz preživljenje pacijenata u kojih je provedena limfadenektomija D2 nisu bili u skladu s očekivanjima. Jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje pacijenata liječenih operativnim zahvatima koji uključuju D2 limfadenektomiju iznose

61%, 39% i 29% te su nešto niža u odnosu na jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje kurativno liječenih pacijenata kod kojih nije bila primijenjena D2 limfadenektomija. Medijan preživljenja pacijenata liječenih D2 limfadenektomijom iznosi 23,5 mjeseci i također je manji od medijana preživljenja ostalih kurativno liječenih pacijenata čiji je medijan preživljenja 28.8 mjeseci. Mogući je razlog ovakvim rezultatima to što je D2 limfadenektomija češće bila primjenjivana kod proširenijih karcinoma. Usporedna analiza kurativnih zahvata sa i bez limfadenektomije D2 pokazala je da su zahvati s limfadenektomijom D2 češće bili primjenjivani kod viših T i N stadija bolesti, dok su zahvati s limfadenektomijama manjeg opsega češće bili primjenjivani u nižim T i N stadijima. Prosječan je udio pozitivnih limfnih čvorova također bio nešto viši u skupini pacijenata liječenih D2 limfadenektomijom, što ukazuje na prošireniju bolest u tih pacijenata. Kao što je već navedeno, pokazalo se da su postoperativne komplikacije bile čak nešto rjeđe u skupini liječenoj D2 limfadenektomijom u odnosu na skupinu bez D2 limfadenektomije te se veća opsežnost i zahtjevnost operacije koja uključuje D2 limfadenektomiju nije pokazala uzrokom lošijim postoperativnim ishodima. Čimbenici koji u okviru ovog rada nisu bili uključeni u usporedne analize su postojanje komorbiditeta u pojedinih bolesnika svake skupine, učinkovitost primijenjene adjuvantne terapije, dob pacijenata u svakoj skupini, gradus tumora i histološki tip tumora, što je također moglo značajno utjecati na preživljenje bolesnika.

Nekoliko studija koje su provedene krajem prošlog stoljeća također nisu pokazale prednosti D2 limfadenektomije u odnosu na limfadenektomiju manjeg opsega. Među njima je studija koju su proveli Cuschieri i suradnici (26) koja je utvrdila da je petogodišnje preživljenje kod bolesnika liječenih D2 limfadenektomijom 33% u odnosu na 35% kod D1 limfadenektomije. Tu je i poznata nizozemska studija koju su proveli Hartgrink i suradnici (27) čiji su rezultati pokazali da nema značajnih razlika u preživljenju pacijenata liječenih D2 i D1 limfadenektomijom. Međutim, pokazalo se da je D2 limfadenektomija bila povezana s većim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom jer je uključivala pankreatektomiju i splenektomiju. Nakon petnaestogodišnjeg praćenja istih pacijenata iz nizozemske studije (Songun i suradnici, (28)) uvidjelo se da je dugoročno D2 limfadenektomija pokazala bolje preživljenje pacijenata, s manje lokoregionalnih recidiva u odnosu na D1 limfadenektomiju. Zaključeno je da se isplati

primjenjivati D2 limfadenektomiju s prezervacijom gušterače i slezene te se ona preporučuje u liječenju resektabilnih karcinoma.

U recentnijoj studiji koju su proveli Randle i suradnici (29) dobivena su trogodišnja i petogodišnja preživljenja za D2 limfadenektomiju iznosila 57% i 48% te su se pokazala znatno višima u usporedbi s D1 limfadenektomijom. Navedena su preživljenja također viša nego preživljenja dobivena analizom u ovom radu. Međutim, u obzir je potrebno uzeti čimbenike kao što je puno veći broj analiziranih u navedenoj studiji, populacija koja je istraživana bila je ujednačena prema dobi, spolu, komorbiditetima, primijenjenoj adjuvantnoj terapiji i drugim faktorima prema kojima se mali skup podataka korišten u ovom radu nije mogao ujednačiti. Navedena je studija pokazala korist provođenja D2 limfadenektomije osobito u ranijim stadijima bolesti, jer opsežnija limfadenektomija osigurava disekciju klinički okultnih metastaza u limfnim čvorovima. Navedeno govori da bi i ukupno preživljenje i preživljenje pacijenata liječenih D2 limfadenektomijom vjerojatno bilo bolje kada bi se D2 limfadenektomija provodila u ranijim stadijima bolesti.

5 ZAKLJUČAK

U ovom je radu dobiveno da je najčešći maligni tumor želuca adenokarcinom, a najveća je incidencija zabilježena u populaciji osoba starijih od 65 godina, što je u skladu s dosadašnjom literaturom. Utvrđen je 10% veći udio oboljelih muškaraca nego žena, što nije u potpunosti u skladu s dosadašnjim saznanjima o dva do tri puta većoj učestalosti karcinoma želuca u muškaraca. Pacijenti su se najčešće prezentirali nespecifičnim simptomima što je dovelo do visokog udjela pacijenata sa uznapredovalim karcinomima pri dijagnozi. Tumorski biljezi CEA i CA 19-9 pokazali su visoku korelaciju s karcinomom želuca te unatoč njihovoj nespecifičnosti za ovaj karcinom postoji moguća korist njihovog određivanja i u dijagnostici. Analiza je pokazala visoki udio difuznog tipa karcinoma te češće više graduse tumora, što upućuje na veliki udio agresivnijih tumora. Limfadenektomija D2 u sklopu operativnih zahvata nije pokazala prednosti u dugoročnom preživljenju bolesnika u odnosu na limfadenektomiju manjeg opsega. Utvrđeno je da je D2 limfadenektomija češće bila primjenjivana u uznapredovalijim stadijima karcinoma želuca, što bi moglo biti razlogom lošijeg preživljenja. Zahvati s D2 limfadenektomijom nisu pokazali veću učestalost postoperativnih komplikacija te se potvrđuje mogućnost sigurnog izvođenja ovog zahvata. Ostaje detaljnije utvrditi druge čimbenike koji su mogli utjecati na preživljenje, a prelaze okvire ovog rada. U skladu s novijom literaturom potrebna su daljnja istraživanja vezana uz primjenu laparoskopskih metoda gastrektomije u liječenju karcinoma želuca. Uvođenje programa ranog otkrivanja karcinoma želuca moglo bi imati pozitivne učinke u smislu resektabilnosti tumora i mogućnosti izlječenja, a posljedično i preživljenja pacijenata oboljelih od ovog karcinoma.

ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc .dr. sc. Igoru Petroviću na savjetima, strpljenju te uloženom trudu i vremenu tijekom mojeg pisanja ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i dr. Jurici Žedelju i doc. dr. sc. Mariju Šekeriji na pruženoj pomoći.

Hvala mojoj obitelji koja mi je bila potpora i snaga za vrijeme cijelog školovanja i koja mi je omogućila da budem ovdje gdje danas jesam.

LITERATURA

1. Platzer W. Priručni anatomski atlas, drugi svezak. 10. Medicinska naklada. Zagreb; 2012. 190–195 p.
2. Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. Sabiston Textbook of Surgery, 20th edition. Elsevier. 2017. 1188–1230 p.
3. human nervous system - Parasympathetic nervous system | Britannica [Internet]. [cited 2022 Sep 2]. Available from: <https://www.britannica.com/science/human-nervous-system/Parasympathetic-nervous-system#ref605963>
4. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija: peto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada. 2018. 432–438 p.
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
6. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun;21(11).
7. Ralston S, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, Britton R, Davidson S. Davidson's principles and practice of medicine. 23rd ed. Elsevier. 2018. 803–804 p.
8. Yeo CJ, McFadden DW, Pemberton JH, Peters JH. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 7th ed. Elsevier. 2012. 757–778 p.
9. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2022 Jul [cited 2022 Aug 28];0(0). Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753422018518/fulltext>
10. Association JGC. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* [Internet]. 2011;14(2):101–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0041-5>

11. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* [Internet]. 2014;17(1):26–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0259-5>
12. Cainap C, Vlad C, Seicean A, Balacescu O, Seicean R, Constantin AM, et al. Gastric cancer: adjuvant chemotherapy versus chemoradiation. A clinical point of view. *J BUON*. 2019;24(6):2209–19.
13. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):264–79.
14. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc*. 2021 Jan;24(1):1–21.
15. Agarwal A, Borley NR, McLatchie G. *Oxford Handbook of Operative Surgery* [Internet]. Oxford University Press; 2017. (Oxford Medical Handbooks Series). Available from: <https://books.google.hr/books?id=tIM8DwAAQBAJ>
16. Noh SH, Hyung WJ. *Surgery for Gastric Cancer*. 1st ed. Springer Berlin, Heidelberg. Springer Berlin, Heidelberg; 2019. 99–133 p.
17. Santoro R, Ettore GM, Santoro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct;20(38):13667–80.
18. Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, et al. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb;20(7):1635–49.
19. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, et al. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar;22(10):2875–93.
20. Sun W, Deng J, Zhang N, Liu H, Liu J, Gu P, et al. Prognostic impact of D2-plus lymphadenectomy and optimal extent of lymphadenectomy in advanced gastric antral carcinoma: Propensity score matching analysis. *Chin J Cancer Res*. 2020 Feb;32(1):51–61.
21. Coccolini F, Nardi M, Montori G, Ceresoli M, Celotti A, Cascinu S, et al.

Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg*. 2018 Mar;51:120–7.

22. Blood Type by Country 2022 [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/blood-type-by-country>
23. Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 May;321(20):1983–92.
24. Zeng F, Chen L, Liao M, Chen B, Long J, Wu W, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2020 Jan;18(1):20.
25. Li Z, Wang Q, Li B, Bai B, Zhao Q. Influence of enhanced recovery after surgery programs on laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *World J Surg Oncol*. 2017 Nov;15(1):207.
26. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999 Mar;79(9–10):1522–30.
27. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jun;22(11):2069–77.
28. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 May;11(5):439–49.
29. Randle RW, Swords DS, Levine EA, Fino NF, Squires MH, Poultides G, et al. Optimal extent of lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: A 7-institution study of the U.S. gastric cancer collaborative. *J Surg Oncol*. 2016 Jun;113(7):750–5.

ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Monika Cepanec

Datum rođenja: 5. ožujka 1997.

Mjesto rođenja: Varaždin, Republika Hrvatska

Email: monika.cepanec@gmail.com

Obrazovanje:

2015./16. - Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb

2011./12. – 2014./15. Prva gimnazija Varaždin, Varaždin

2003./04. – 2010./11. Osnovna škola Vladimira Nazora, Sveti Ilija

Izvanastavne aktivnosti:

- Sudjelovanje u tečajevima u sklopu Studentske sekcije za kirurgiju kao aktivna članica
- Sudjelovanje na brojnim županijskim natjecanjima iz područja kemije, biologije i logike tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja
- Obavljanje više studentskih poslova tijekom studija

Jezične vještine:

- Engleski jezik - B2
- Njemački jezik - B1