

# Kirurško liječenje karcinoma želuca u KBC-u Split : trogodišnja retrospektivna studija

---

**Mamić, Josipa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:813862>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**JOSIPA MAMIĆ**

**KIRURŠKO LIJEČENJE KARCINOMA ŽELUCA U  
KBC-U SPLIT - TROGODIŠNJA RETROSPEKTIVNA STUDIJA**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Dragan Krnić, dr. med.**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija želuca .....	2
1.2. Embriologija i histologija želuca .....	6
1.3. Karcinom želuca .....	8
1.3.1. Epidemiologija karcinoma želuca .....	8
1.3.2. Etiologija karcinoma želuca .....	8
1.3.3. Klinička slika karcinoma želuca .....	9
1.3.4. Dijagnostika karcinoma želuca .....	9
1.4. Klasifikacija karcinoma želuca .....	11
1.4.1. Klasifikacija prema makroskopskom izgledu .....	11
1.4.2. <i>World health organization</i> klasifikacija.....	11
1.4.3. Laurenova klasifikacija .....	12
1.4.4. Podjela po histološkom gradusu.....	12
1.4.5. TNM klasifikacija .....	12
1.5. Karcinomi ezofagogastričnog prijelaza .....	15
1.6. Liječenje karcinoma želuca .....	15
1.6.1. Endoskopsko liječenje.....	15
1.6.2. Kirurško liječenje .....	16
1.6.2.1. Totalna gastrektomija .....	16
1.6.2.2. Subtotalna gastrektomija .....	17
1.6.2.3. Limfadenektomija.....	18
1.6.2.4. Laparoskopska kirurgija .....	18
1.6.2.5. Kirurško liječenje karcinoma EGJ-a .....	19
1.6.2.6. Komplikacije kirurškog liječenja .....	19
1.6.3. Neodjuvantna kemoterapija .....	20
1.6.4. Adjuvantna terapija .....	20

1.6.5. Liječenje neresektabilnog i metastatskog raka želuca .....	21
1.7. Prognoza oboljelih .....	21
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	22
3. MATERIJALI I METODE.....	24
3.1. Materijali.....	25
3.2. Organizacija studije .....	25
3.3. Mjesto provođenja studije.....	25
3.4. Metode .....	25
3.5. Etička načela .....	25
3.6. Statistička obrada podataka .....	25
4. REZULTATI .....	27
5. RASPRAVA.....	35
6. ZAKLJUČCI .....	39
7. LITERATURA .....	41
8. SAŽETAK.....	46
9. SUMMARY .....	48
10. ŽIVOTOPIS .....	50

*Od srca zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom proteklih 6 godina.*

*Zahvaljujem se svom mentoru, doc. dr. sc. Draganu Krniću na izdvojenom vremenu, uloženom trudu i brojnim savjetima tijekom izrade ovog rada.*

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

AJCC – engl. *American Joint Committee on cancer*

Cag A – engl. *cytotoxin associated gene A*

circRNA – kružna ribonukleinska kiselina (engl. *circular ribonucleic acid*)

CT – računalna tomografija (engl. *computed tomography*)

ECF – epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil

ECL stanice – engl. *Enterochromaffin-like* stanice

ECX – epirubicin, cisplatin, kapecitabin

EGJ – engl. *Esophagogastric junction*

EMR – endoskopska mukozna resekcija (engl. *endoscopic mucosal resection*)

ESD – endoskopska submukozna resekcija (engl. *endoscopic submucosal resection*)

EUS – engl. *Endoscopic ultrasound*

FLOT – docetaksel, oksaliplatin, 5-fluorouracil/leukovorin

H. pylori – lat. *Helicobacter pylori*

HCl – klorovodična kiselina

HDGC – hereditarni difuzni karcinom želuca (engl. *hereditary diffuse gastric carcinoma*)

HER-2 – engl. *human epidermal growth factor receptor 2*

JGCA – engl. *Japanese Gastric Cancer Association*

lcnRNA – dugolančana nekodirajuća ribonukleinska kiselina (engl. *long non-coding ribonucleic acid*)

M – presadnica (engl. *metastasis*)

MDT – multidisciplinarni tim

miRNA – mikro ribonukleinska kiselina (engl. *micro ribonucleic acid*)

MLH1 – gen koji kodira protein MutL homolog 1

MR – magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance*)

MSH2 – gen koji kodira protein MutS homolog 2

N – limfni čvor (engl. *node*)

NCCN – engl. *The National Comprehensive Cancer Network*

PD-1 – engl. *programmed cell death protein 1*

PD-L1 – engl. *programmed cell death-ligand 1*

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija

R0 – mikroskopski negativni resekcijski rubovi

R1 – mikroskopski pozitivni resekcijski rubovi

R2 – makroskopski pozitivni resekcijski rubovi

T – tumor

Tis – lat. *carcinoma in situ*

TNM – engl. *tumor-node-metastasis*

UICC – engl. *The Union for International Cancer Control*

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

## **1. UVOD**

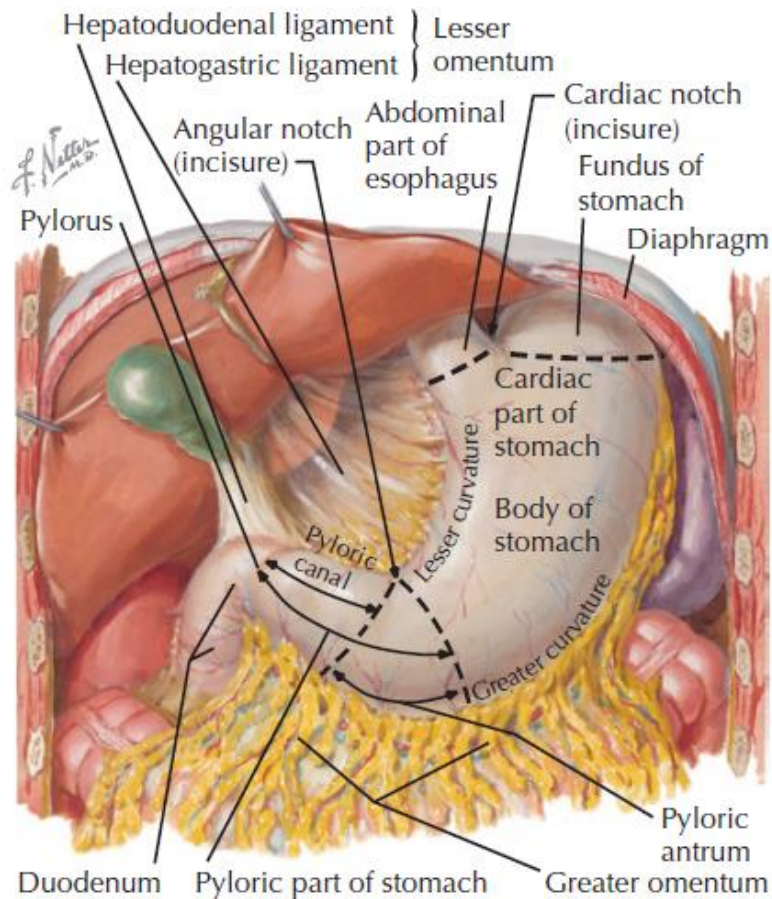


## 1.1. Anatomija želuca

Želudac je vrećasti mišićni organ volumena jedne do jedne i pol litre. Dio je probavnog sustava i u njemu se vrše funkcije spremanja, miješanja i probavljanja hrane. Mišićnim kontrakcijama se hrana u želucu miješa i usitnjava, a istodobno započinje njezina probava zbog lučenja HCl-a i proteolitičkih enzima. Najvećim dijelom je smješten u lijevom hipogastriju i epigastriju (1). Proteže se od lijevog donjeg kvadranta prema dolje, naprijed i desno.

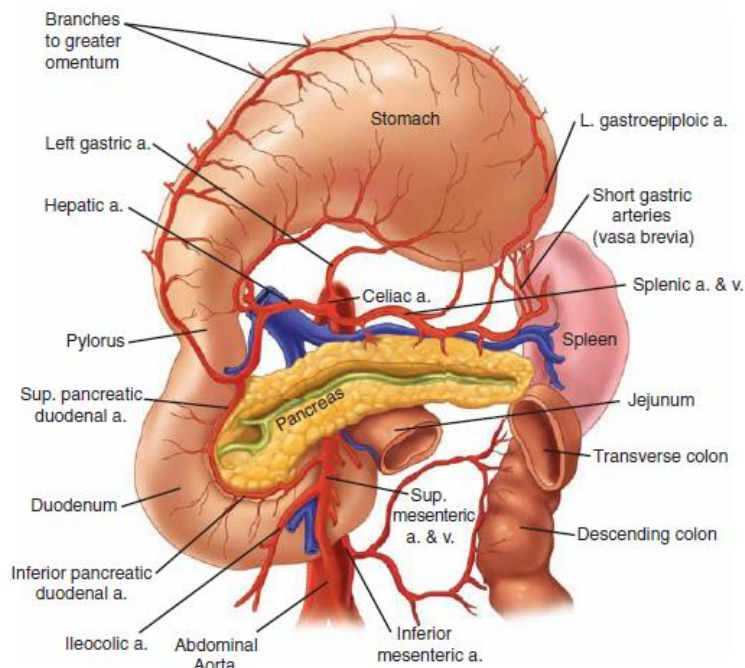
Dijelovi na koje možemo podijeliti želudac su: fundus, korpus, antrum, kardija i pilorus (Slika 1). Makroskopska granica između tih dijelova nije u potpunosti vidljiva i jasna tijekom operacije. Fundus, kupolasto oblikovan dio smješten pod lijevom kupolom ošita, projicira se iznad i lijevo od *incisurae angularis*. U njemu uvijek postoji mala količina zraka što se lako uočava na rentgenskim snimkama. Desni rub jednjaka se neprekinuto nastavlja u malu krivinu, a lijevi rub jednjaka sa fundusom čini prema kranijalno oštar Hissov kut koji ima važnu ulogu u sprečavanju gastroezofagealnog refluksa. Tijelo (korpus) želuca, njegov najveći dio, se proteže od *incisurae angularis* (urez na maloj krivini) i fundusa sve do antruma. Kardija se nalazi odmah uz donji sfinkter jednjaka, na ulazu jednjaka u želudac (1). Prema distalnom kraju se nalaze antrum i pilorus. Pilorus završava prstenom cirkularno poredanih mišićnih vlakana, piloričkim sfinkterom.

Na njegovoj peritonealnoj površini se vežu veliki i mali omentum koji definiraju veliku i malu krivinu želuca te mu ograničavaju prednju i stražnju stranu (2). Cijela prednja strana je obložena peritoneumom. Veliki i mali omentum, kao i ostale duplikature peritoneuma, povezuju želudac sa njemu susjednim organima. Veliki omentum se pruža sa velike krivine želuca spuštajući se potom preko kolona transverzuma. Mali omentum se sa male krivine želuca pruža prema jetri te se dalje nastavlja u hepatoduodenalni ligament (duplikatura peritoneuma) koji povezuje *porta hepatis* s duodenumom. Prema slezeni se pruža gastrolijenalni ligament, a prema kolonu gastrokolični ligament. Iza želuca je prostor koji se naziva *bursa omentalis* koji preko Winslovljeva otvora komunicira sa ostatkom peritonealne šupljine (1) (Slika 1).



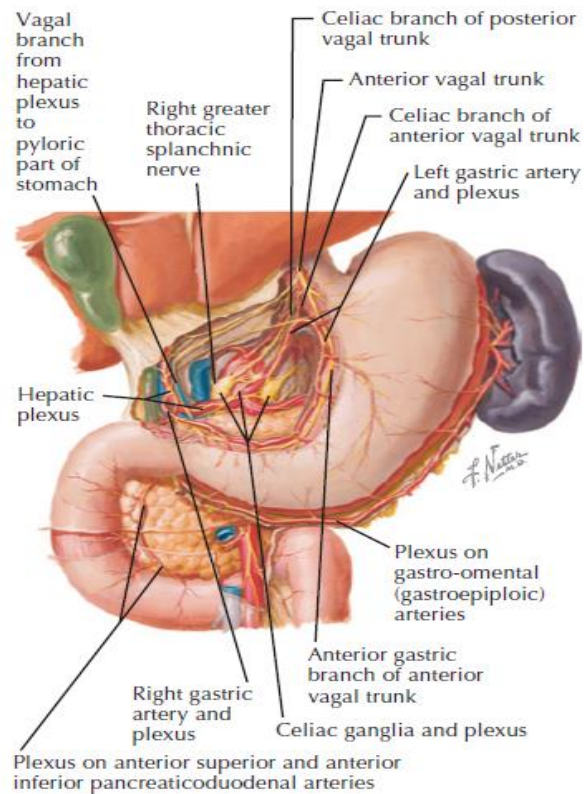
**Slika 1.** Topografski odnosi i dijelovi želuca (3)

Želudac se krvlju opskrbljuje preko krvnih žila trunkusa celijakusa. Područje male krivine opskrbljuju lijeva i desna *a. gastrica*, a velike krivine lijeva i desna *a. gastroepiploica*. Fundus opskrbljuje *a. lienalis* preko *aa. gastricae breves*, a područje pilorusa prima krv od ogranaka *a. gastroduodenalis*. Navedene arterije čine gustu mrežu anastomoza u stijenci želuca, koji je poznat kao najprokrvljeniji organ probavnog sustava. Vene koje skupljaju krv iz kapilarnih mreža odgovaraju arterijama, a venska krv najvećim dijelom odlazi u sliv *v. portae* (1) (Slika 2).



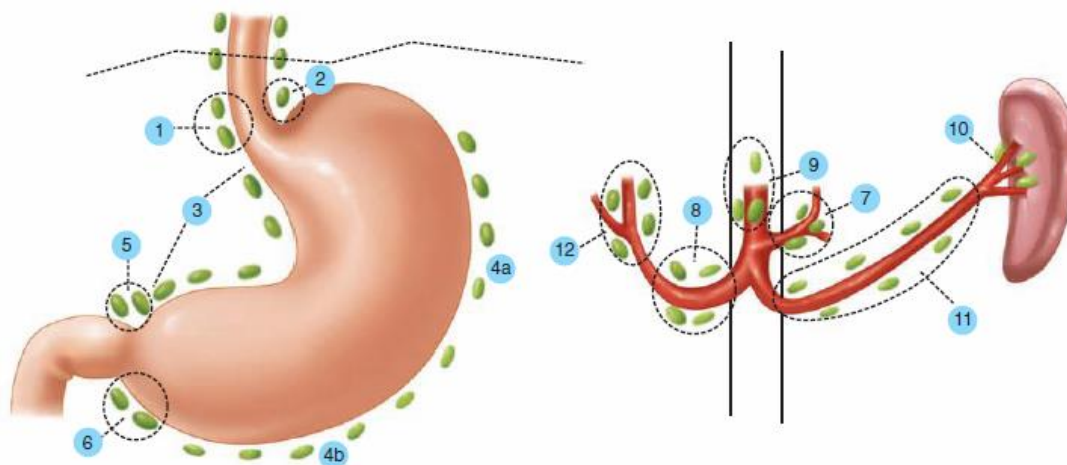
**Slika 2.** Krvna opskrba želuca (4)

Želudac je inerviran vlaknima autonomnog živčanog sustava. Simpatički dio potječe od Th5-Th12 segmenta paravertebralnog simpatičkog ganglijskog lanca i ide putem velikog i malog splanhničkog živca do celijačnog ganglija. Postganglijska vlakna od celijačnog ganglija idu dalje uz krvne žile celijačnog trunkusa. Simpatička aktivnost uzrokuje vazokonstrikciju krvnih žila želuca, inhibira motilitet i kontrahira pilorus. Iz jezgri na krovu četvrte moždane komore kreće *n. vagus*, živac odgovoran za parasimpatičku inervaciju. Ulazeći u medijastinum od vagusa se odvaja *n. laryngeus recurrens* i sam vagus se dijeli na nekoliko grana oko jednjaka. One se iznad hiatusa (otvor u dijafragmi) jednjaka opet spajaju i tvore lijevi (prednji) i desni (stražnji) *n. vagus*. Smatra se da u više od 50% bolesnika postoji više vagusa na hiatusu. Blizu gastroezofagealnog spoja lijevi vagus daje granu za jetru u gastrohepatični ligament i nastavlja malom krivinom. Od hepatičnog dijela dolaze niti za pilorus. Desni vagus daje ogranke za celijačni pleksus i nastavlja malom krivinom straga kao Latarjetov živac. Latarjetov živac daje segmentalne ogranke za korpus i završava blizu *incisurae angularis* kao „crow's foot“ gdje šalje ogranke za antrum (4). Ogranak kojim desni vagus inervira kardiju i fundus se naziva „the criminal nerve of Grassi“. Niti vagusa se spajaju sa ganglijima u Auerbachovom mišićnom i Meissnerovom submukoznom pleksusu. Parasimpatikus potiče kontrakciju želuca, relaksira pilorus, stimulira sekreciju HCl-a, pepsina i sluzi (1). Smatra se da je većina vlakana u vagusu eferentna i tako odgovorna za osjećaj punoće, mučninu i bol (2).



**Slika 3.** Inervacija želuca (3)

Generalno govoreći, limfne žile želuca, baš kao i vene, prate arterije. Limfa iz sluznice preko submukoznog i subseroznog spleta otječe u limfne čvorove smještene uz želudac. Limfne žile bogato anastomoziraju i ponekad mogu biti nepredvidive prirode (4). Submukozni pleksusu anastomozira sa istoimenim pleksusom jednjaka što predstavlja problem kod širenja karcinoma kardije prema jednjaku. Subserozni pleksus antralnog dijela povezan je sa subseroznim duodenalnim pleksusom (1). Kardija i medijalni dio korpusa se obično dreniraju u čvorove uz lijevu gastičnu arteriju. Dio antruma uz malu krivinu se drenira u desne gastične i piloričke čvorove, a dio uz veliku krivinu u čvorove desnog gastroepiploičnog lanca. Proksimalni dio uz veliku krivinu ide u čvorove uz lijevu gastroepiploičnu arteriju ili čvorove hilusa slezene. Čvorovi uz veliku i malu krivinu se dreniraju u one oko celijačnog trunkusa. Limfni čvorovi se s obzirom na lokaciju mogu podijeliti u 20 grupa (grupe 1-20) (Slika 4), plus grupe 110, 111 i 112. Grupe 1-12 i grupa 14 v su regionalni limfni čvorovi želuca. Druge lokacije se smatraju udaljenima. Grupe 16, 19, 10, 110 i 111 se smatraju regionalnima u slučaju direktne invazije tumora u jednjak (5).



**Slika 4.** Limfni čvorovi želuca (4)

## 1.2. Embriologija i histologija želuca

Cijeli probavni sustav se razvija iz primitivnog crijeva, proksimalnog dijela žumanjčane vreće koji se zbog kраниокаудалnog i lateralnog savijanja embrija ugrađuje u sam embrio. Primitivno crijevo se dijeli na prednje, srednje i stražnje, a od njegovog prednjeg dijela se razvija želudac. Želudac nastaje u četvrtom tjednu razvoja kao vretenasto proširenje prednjeg crijeva. Daljnjim rastom okolnih organa i samog želuca, mijenja se njegov položaj. Oko uzdužne osi se okreće za 90 stupnjeva u smjeru kazaljke na satu. Tako njegova lijeva strana postaje prednja, a desna stražnja. Zbog toga lijevi *n. vagus* inervira prednju stijenku, a desni *n. vagus* stražnju. Stražnja stijenka želuca tijekom rotacije raste brže od prednje pa zbog toga nastaju velika i mala krivina. U anterioposteriornoj osi se kaudalni dio pomiče udesno i prema gore, a kranijalni dio ulijevo i malo prema dolje. U svom konačnom položaju želudac ima os koja se proteže od gore lijevo prema dolje desno. Okretanjem za sobom povlači svoj ventralni i dorzalni mezogastrij (podvostručenje peritoneuma u kojem se nalaze krvne žile i živci što opskrbljuju želudac). Između dva lista dorzalnog mezogastrija nastaje osnova slezene, koja sa želucem ostaje povezana putem gastrospleničnog ligamenta. Ostatak dorzalnog mezogastrija se preklopi i raste prema dolje. Slojevi mu se kasnije spoje u jednostruku pregaču (veliki omentum) koja visi sa velike krivine želuca, a od ventralnog mezogastrija nastaje mali omentum. Svim tim okretanjima iza želuca ostaje prostor koji se naziva *bursa omentalis* (6)

Stijenku želuca sačinjavaju četiri različita sloja. Promatrano od unutrašnjosti prema van slojevi su: mukoza (sluznica), submukoza (podsluznica), *muscularis propria* (mišićni sloj) i seroza.

Mukozu čine epitel, *lamina propria* i *muscularis mucosae* (4). Epitelne stanice u obliku jednoslojnog cilindričnog epitela se utiskuju duboko u laminu propriu čineći želučane jamice u kojima se otvaraju želučane (gastrične) žlijezde. Žlijezde se pružaju sve do *muscularis mucosae* (7). Cilindrični epitel producira bikarbonate važne za zaštitu sluznice. Gastrične žlijezde su tubularnog oblika, ali ovisno o dijelu želuca u kojem se nalaze variraju oblikom i vrstom stanica koje su primarno zastupljene. Mogu se podijeliti u tri grupe: temeljne (*principal*), kardijačne i piloričke. Temeljne žlijezde se nalaze u fundusu i korpusu. Sadrže glavne, parijetalne, mukozne, matične i neuroendokrine stanice. Glavne stanice produciraju pepsin (enzim za razgradnju bjelančevina) i lipazu (enzim za razgradnju masti). Parijetalne stanice produciraju HCl, mukozne stanice sluz, a neuroendokrine stanice različite biogene amine i polipeptide za kontrolu motiliteta i želučane sekrecije. Neuroendokrine G-stanice produciraju gastrin, D-stanice somatostatin, ECL-stanice histamin i serotonin, a grelin-producirajuće P/D (1) stanice produciraju grelin. U kardijačnim žlijezdama dominiraju mukozne stanice, dok su parijetalne i glavne stanice prisutne, ali neznatno. Piloričkim žlijezdama dominiraju mukozne i G-stanice, dok su parijetalne i glavne stanice također neznatno prisutne. Nakon epitela slijedi *lamina propria*, nakupina vezivnog tkiva među žlijezdama. *Muscularis mucosae* je tanak sloj glatkog mišićja koji leži s vanjske strane žlijezda. Njegovi izdanci se nalaze i između žlijezda. Smatra se da kontrakcijom pomažu pri pražnjenju žlijezda.

Submukoza je sloj vezivnog tkiva koji sadrži snopove kolagena, elastična vlakna, krvne žile, živčane pleksuse, uključujući Meissnerov pleksus.

*Muscularis propria* je sloj glatkog mišićja u kojem su vlakna gledajući iznutra prema vani poredana koso, kružno i longitudinalno. Unutarnji kosi sloj je isprekidan, u nekim dijelovima želuca nedostaje. Longitudinalni sloj je najizraženiji u gornje dvije trećine želuca, a kružni u području pilorusa gdje tvori pilorički sfinkter. Auerbachov živčani pleksus leži između mišićnih slojeva.

Zadnji sloj, seroza, je dio visceralnog peritoneuma koji oblaže gotovo cijelu površinu želuca, a nedostaje na mjestima odakle sa želuca polaze duplikature peritoneuma (2).

### 1.3. Karcinom želuca

Adenokarcinom želuca čini 95% svih tumora želuca i na njega se odnose dalje navedeni podatci.

#### 1.3.1. Epidemiologija karcinoma želuca

Karcinom želuca je 2020. godine bio na sedmom mjestu sa incidencijom od 1 089 103 slučajeva u svijetu čineći 5,6% svih sijela tumora. Po smrtnosti se nalazi na četvrtom mjestu sa udjelom od 7,7% u ukupnoj smrtnosti od tumora. Učestalost u muškaraca je dva puta veća nego u žena. Učestalost je također veća u starijoj populaciji. Dio svijeta sa najvećom incidencijom i dalje ostaju zemlje istočne Azije, poglavito Japan, sa incidencijom među muškarcima od čak 32,5 oboljelih na 100 000 stanovnika (8). U Hrvatskoj je 2018. godine karcinom želuca u muškaraca na sedmom mjestu po incidenciji, a u žena na desetom mjestu. Po smrtnosti je u muškaraca bio na petom, a u žena na sedmom mjestu (9). Procjene za 2020. godinu u Hrvatskoj ostavljaju karcinom želuca na sedmom mjestu po incidenciji i petom po smrtnosti u muškaraca, a u žena na osmom mjestu po incidenciji i šestom po smrtnosti (10).

#### 1.3.2. Etiologija karcinoma želuca

Razvoj adenokarcinoma želuca, baš kao i mnogih drugih patoloških stanja u medicini, rezultat je kompleksnih multifaktorijskih procesa. Okolišni faktori uključuju prehranu bogatu soli, nitratima, nitritima, nitrozaminima, pušenje i infekciju s *H. pylori*. Infekcija *H. pylori* i sam proinflamatorni okoliš je važan faktor nastanka karcinoma. Sojevi *H. pylori* kojima je eksprimiran gen *cagA* i koji sukladno tome produciraju *CagA* (*cytotoxin associated gene A*) protein su povezani sa većim rizikom upalnog odgovora te posljedično razvoja karcinoma. *CagA* producirajući sojevi su u zapadnim zemljama prisutni približno 60%, dok u zemljama istočne Azije gotovo svi izolati eksprimiraju *cagA* gen. Jedan od predisponirajućih faktora je i perniciozna anemija (11). Jedna od genetskih mutacija povezana sa razvojem karcinoma je mutacija gena *CDH1* koji kodira protein E-kadherin. Mutacija dovodi do autosomno dominantnog sindroma poznatog kao hereditarni difuzni karcinom želuca (engl. *hereditary diffuse gastric carcinoma*-HDGC) (12). Bolesnici sa obiteljskom adenomatoznom polipozom, Peutz-Jaghersovim sindromom, Li-Fraumenijevim sindromom, Lynchovim sindromom (posebno oni sa *MLH1* i *MSH2* mutacijama), kao i bolesnici koji su imunodeficijentni iz bilo kojeg razloga imaju povećan rizik razvoja karcinoma želuca. Protektivno djelovanje imaju: dijeta bogata voćem i povrćem, prikladno skladištenje hrane na nižim temperaturama, vitamin C i karotenoidi (13).

### **1.3.3. Klinička slika karcinoma želuca**

Klinička slika bolesnika sa karcinomom želuca je nespecifična, pogotovo na početku bolesti kada se praktički i ne pojavljuju simptomi. Kasna pojava simptoma je jedan od glavnih uzroka dijagnosticiranja bolesti u uznapredovaloj fazi (1). Najčešći simptom je bol u području abdomena. Slijede ostali simptomi manifestirani od strane gastrointestinalnog sustava kao što su mučnina, slab apetit, gubitak težine, povraćanje, disfagija i melena (14).

### **1.3.4. Dijagnostika karcinoma želuca**

Ispravna dijagnoza karcinoma želuca zahtijeva sintezu podataka dobivenih uzimanjem anamneze, provođenja kliničkog pregleda, biokemijskih pretraga krvi, kompletne krvne slike te nalaza radiološke i endoskopske dijagnostike.

Kliničkim pregledom se osim znakova gubitka težine uglavnom ne utvrđuju specifični nalazi. Kod diferencijalnog dijagnosticiranja karcinoma želuca potrebno je pažljivo pregledati cijelo tijelo jer se u slučaju proširene bolesti mogu palpirati udaljene metastaze. Tako se u supraklavikularnoj jami lijevo palpira povećan limfni čvor (Virchowljev čvor), u području umbilikusa može također biti palpabilan limfni čvor (čvor sestre Josephine). Digitorektalnim pregledom se može palpirati tvrda ploča dna male zdjelice (Blumerova membrana) (4).

Gastroskopiya je pretraga koja se trenutno smatra kao najspecifičnija i najosjetljivija metoda za dijagnostiku i određivanje stadija tumora (15). Prilikom gastroskopije se biopsijom uzima uzorak za patohistološku dijagnostiku koja je zlatni standard dijagnostike i temeljna odrednica daljnjeg terapijskog pristupa (16).

Računalna tomografija toraksa, abdomena i zdjelice je modalitet koji se koristi za određivanje stadija preoperativno, a indiciran je kada je dijagnoza endoskopski potvrđena (1). Magnetska rezonanca, eksplorativna laparoskopija i PET-CT (pozitronska emisijska tomografija) su alternative CT-u kod određivanja proširenosti bolesti (16).

Eksplorativna laparoskopija je važna kod detekcije peritonealne diseminacije kako bi se izbjegla neterapijska laparotomija i skratio period do početka kemoterapije kao neoadjuvantog ili jedinog oblika liječenja.

Metoda kojom se pouzdano može procijeniti debljina invazije stijenke želuca tumorom i odrediti proksimalna i distalna granica tumora je endoskopski ultrazvuk. Tumor se prikazuje kao inhomogena hipoehogena lezija koja destruiira stijenku želuca (Slika 5). Također se dobro procjenjuje i zahvaćenost limfnih čvorova manja od 5 mm koju nije moguće procijeniti



uporabom CT-a i PET-CT-a. Jedna od loših karakteristika EUS-a je ta što ima nisku specifičnost kod određivanja statusa limfnih čvorova (18).



**Slika 5.** Tumor želuca T1N0, EUS (11)

Prognoza za svakog bolesnika bi bila najbolja ukoliko bi se karcinom dijagnosticirao u što ranijem stadiju, a odziv bolesnika najveći ukoliko bi postupak dijagnosticiranja bio neinvazivan. Savršeni kandidati za neinvazivno dijagnosticiranje su biomarkeri, tvari koje proizvodi sam tumor i koje su mjerljive u tjelesnim tekućinama. Mnogi biomarkeri se još uvijek nisu pokazali dovoljno specifičnim za dijagnosticiranje ranog stadija karcinoma želuca, ali se provode mnoga istraživanja na tom polju. Nedavno otkrivene cirkulirajuće molekule miRNA (mikro ribonukleinska kiselina), lcnRNA (dugolančana nekodirajuća ribonukleinska kiselina) i circRNA (kružna ribonukleinska kiselina) djeluju obećavajuće sa osjetljivošću većom od 77,5% (19).

Na kraju svakog postupka dijagnosticiranja slijedi odluka o liječenju. Bilo bi poželjno da se odluka o liječenju donese mišljenjem multidisciplinarnog tima, sukladno željama samog bolesnika. Istraživanja pokazuju kako nema razlike u preživljenju među bolesnicima predstavljenima na multidisciplinarnom timu i onima koji to nisu. Signifikantna razlika među grupama postoji u odluci o preoperativnoj kemoterapiji (39,2% MDT-grupa, 28% ne MDT-grupa) i laparoskopskom pristupu kirurškom zahvatu (82,5% MDT-grupa, 72% ne MDT-grupa) (20).

## 1.4. Klasifikacija karcinoma želuca

Postoji nekoliko kliničkih i patohistoloških klasifikacija karcinoma želuca. Prema makroskopskom obliku tumore razlikuje Bormannova klasifikacija. Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije se temelji na predominantnom histološkom izgledu stanica od kojih je tumor sastavljen. Laurenova klasifikacija karcinome dijeli u dvije skupine. Postoji i podjela prema gradusu, odnosno stupnju diferencijacije tumora (1). Za određivanje stadija bolesti se koristi klasifikacija *American Joint Committee on Cancer* iz 2017. godine, njezino 8. izdanje (21).

### 1.4.1. Klasifikacija prema makroskopskom izgledu

Prema makroskopskom izgledu Bormannova klasifikacija karcinome dijeli na 4 tipa: polipoidni (tip I), gljivasti (tip II), ulcerozni (tip III) i difuzno infiltrirajući (tip IV) (Slika 6) (22).



**Slika 6.** Makroskopski izgled karcinoma želuca. a) tip I, b) tip II, c) tip III, d) tip IV. Preuzeto sa <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/stomach-carcinoma>

### 1.4.2. World health organization klasifikacija

WHO klasifikacija iz 2010. godine, 4. izdanje, je detaljna histološka klasifikacija ne samo adenokarcinoma već i ostalih veoma rijetkih tipova tumora želuca. Adenokarcinom je podijeljen na: papilarni, tubularni, mucinozni, slabo kohezivni uključujući tip prstena pečatnjaka i miješani (23). Nova WHO klasifikacija iz 2019. godine, 5. izdanje, sadrži male promjene u odnosu na prijašnje izdanje, npr. slabo kohezivni i tip prstena pečatnjaka su zasebne kategorije (24).

### 1.4.3. Laurenova klasifikacija

Histološka klasifikacija koja je najviše proučavana i najviše upotrebljavana je Laurenova klasifikacija iz 1965. godine (25). Lauren je podijelio adenokarcinome želuca u dvije glavne skupine: intestinalni i difuzni tip. Kasnije je uveden i miješani (nedefinirani, neklasificirani) tip kako bi se opisali tumori koji ne zadovoljavaju u potpunosti kriterije gore navedene prvobitne podjele (23). Intestinalni tip sadrži žlijezde čija je struktura nalik karcinomu kolona sa izraženom infiltracijom upalnim stanicama i često prisutnom intestinalnom metaplazijom. Difuzni tip sadrži nakupine malih uniformnih stanica bez infiltracije upalnim stanicama (1). Karcinom sa stanicama tipa prstena pečatnjaka prema WHO podjeli je uvršten u difuzni tip prema Laurenovoj podjeli. Papilarni, tubularni i mucinozni adenokarcinomi prema WHO podjeli odgovaraju intestinalnom tipu prema Laurenovoj podjeli. Miješani i ostali rijetki tipovi adenokarcinoma prema WHO podjeli odgovaraju neklasificiranom tipu (23).

### 1.4.4. Podjela po histološkom gradusu

Podjela prema histološkom gradusu se zasniva na stupnju žljezdane diferencijacije tumora. Tako razlikujemo:

gradus 1 (niski) - tumor dobro diferenciran, više od 95% tumora čine žlijezde

gradus 2 (srednji) - tumor je srednje diferenciran, 50-95% tumora čine žlijezde

gradus 3 (visoki) - tumor je slabo diferenciran,  $\leq 49\%$  tumora čine žlijezde

Sam gradus ima mali utjecaj na preživljenje bolesnika, ali značajan utjecaj ima na prisutnost negativnih resekcijskih rubova. Naime, tumori visokog gradusa će prilikom gastrektomije u velikoj mjeri biti nepotpuno resecirani (26).

### 1.4.5. TNM klasifikacija

TNM (*tumor-node-metastasis*) sustav određivanja stadija karcinoma donesen od strane AJCC/UICC 2017. godine je internacionalno prihvaćen standard za određivanje stadija adenokarcinoma želuca (16). Prefiks „c“ označava kliničku klasifikaciju koja se provodi prije samog liječenja kako bi se odredio optimalan modalitet liječenja (Tablica 2). Prefiks „p“ se odnosi na patološki stadij koji se uglavnom određuje nakon kirurške resekcije primarnog tumora (Tablica 1). Ovisno o karakteristikama primarnog tumora (T), statusa regionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnosti udaljenih presadnica (M) se adenokarcinomi svrstavaju u sljedeće T, N i M kategorije:

**T0** - primarni tumor se ne nalazi

**Tis** - *carcinoma in situ* - intraepitelni tumor bez invazije lamine proprije, visoka displazija stanica

**T1** - tumor invadira laminu propriju, *muscularis mucosae* ili submukozu

**T1a** - tumor invadira laminu propriju ili *muscularis mucosae*

**T1b** - tumor invadira submukozu

**T2** - tumor invadira *muscularis propria*

**T3** - tumor zahvaća subserozno vezivno tkivo bez invazije visceralnog peritoneuma ili susjednih stuktura

**T4** - tumor invadira serozu (visceralni peritoneum) ili susjedne strukture

**T4a** - tumor invadira serozu (visceralni peritoneum)

**T4b** - tumor invadira susjedne strukture/organe

**NX** - zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova se ne može procijeniti

**NO** - nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima

**N1** - presadnice u 1 ili 2 regionalnim limfnim čvorovima

**N2** - presadnice u 3-6 regionalnih limfnih čvorova

**N3** - presadnice u 7 i više regionalnih limfnih čvorova

**N3a** - presadnice u 7-15 regionalnih limfnih čvorova

**N3b** - presadnice u 16 ili više regionalnih limfnih čvorova

**MO** - udaljene presadnice nisu prisutne

**M1** - udaljene presadnice su prisutne

**Tablica 1.** Patološki stadij bolesti

<b>Stadij</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIIA</b>	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
<b>IIIB</b>	T1-2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0
<b>IIIC</b>	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a ili N3b	M0
<b>IV</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1

**Tablica 2.** Klinički stadij bolesti

<b>Stadij</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1-2	N0	M0
<b>IIA</b>	T1-2	N1-3	M0
<b>IIB</b>	T3-T4a	N0	M0
<b>III</b>	T3-T4a	N1-3	M0
<b>IVA</b>	T4b	bilo koji N	M0
<b>IVB</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1

## 1.5. Karcinomi ezofagogastričnog prijelaza

Ezofagogastrični prijelaz ili Z linija je teoretski definirana kao histološki prijelaz između višeslojnog pločastog epitela jednjaka i jednoslojnog cilindričnog epitela želuca. Prijelaz nije na anatomskoj granici jednjaka i želuca već obuhvaća malo šire područje, a u praksi se definira kao proksimalna granica epitela koji oblaže želudac (27). Karcinomi EGJ-a se klasificiraju prema Siewertovoj klasifikaciji iz 1996. godine. Klasifikacija se temelji na topografskoj lokaciji središta (epicentra) tumora u odnosu na EGJ. Tip I su tumori sa epicentrom 1 – 5 cm iznad EGJ-a, tip II su tumori sa epicentrom 1 cm iznad ili 2 cm ispod EGJ-a i tip III su tumori sa epicentrom 2 – 5 cm ispod EGJ-a (28). Prema 8. izdanju AJCC-a, tumori sa epicentrom >2 cm ispod EGJ-a se tretiraju kao karcinomi želuca (26). Prema Japanskoj klasifikaciji, tumori EGJ-a su svi tumori sa epicentrom unutar 2 cm od EGJ-a (29).

## 1.6. Liječenje karcinoma želuca

Odabir optimalnog oblika liječenja adenokarcinoma želuca se temelji na procijenjenom kliničkom stadiju bolesti. Lokalna i lokoregionalna bolest se primarno liječe kirurškim postupcima dok se lokalno uznapredovala neresektibilna i metastatska bolest primarno liječe uporabom kemoterapije i/ili radioterapije. Suportivna i simptomatska terapija su također važan faktor postizanja povoljnog ishoda liječenja.

### 1.6.1. Endoskopsko liječenje

Metode endoskopskog liječenja karcinoma želuca su endoskopska mukozna resekcija i endoskopska submukozna resekcija. Kako im samo ime govori, kod mukozne resekcije se tumor uklanja od stijenke na granici mukoze i submukoze dok se kod submukozne resekcije tumor uklanja na granici submukoze i *muscularis propriae*. Apsolutna indikacija za EMR ili ESD je dobro diferencirani T1a adenokarcinom promjera manjeg od 2 cm, bez prisutnosti ulceracije, limfovaskularne invazije i pozitivnih limfnih čvorova. Apsolutne idikacije za ESD su dobro diferencirani T1a adenokarcinom promjera većeg od 2 cm, bez prisutnosti ulceracije i dobro diferencirani adenokarcinom promjera  $\leq 3$  cm, sa prisutnošću ulceracije (29).

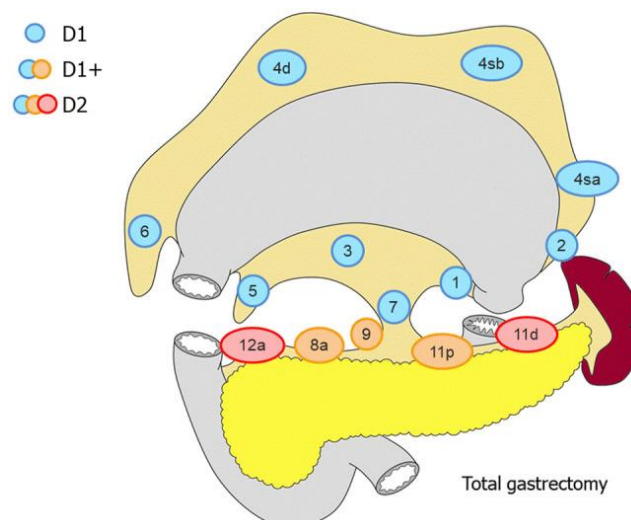
## 1.6.2. Kirurško liječenje

### 1.6.2.1. Totalna gastrektomija

Totalna gastrektomija podrazumijeva totalnu resekciju želuca uključujući kardiju i pilorus (Slika 7). Kandidati za gastrektomiju su bolesnici sa tumorom T1b-4a i N0-3 (16).

Resekcijski rubovi bi trebali biti negativni (R0) ukoliko je resekcija kurativna. Preporučena udaljenost tumora od resekcijskog ruba ovisi o karakteristikama primarnog tumora (T). Prema smjernicama *Japanese Gastric Cancer Association*, za tumore T2-4 koji su egzulcerativnog oblika rasta (Bormann tip I i II) je potrebna udaljenost od najmanje 3 cm od proksimalnog resekcijskog ruba. Za tumore T2-4 sa infiltrativnim tipom rasta (Bormann tip III i IV) je potrebna udaljenost od najmanje 5 cm od proksimalnog resekcijskog ruba. Za T1 tumore je potrebna udaljenost od najmanje 2 cm. Za tumore koji invadiraju jednjak resekcijski rub  $\geq 5$  cm nije nužno potreban ako se može postići R0 resekcija (29).

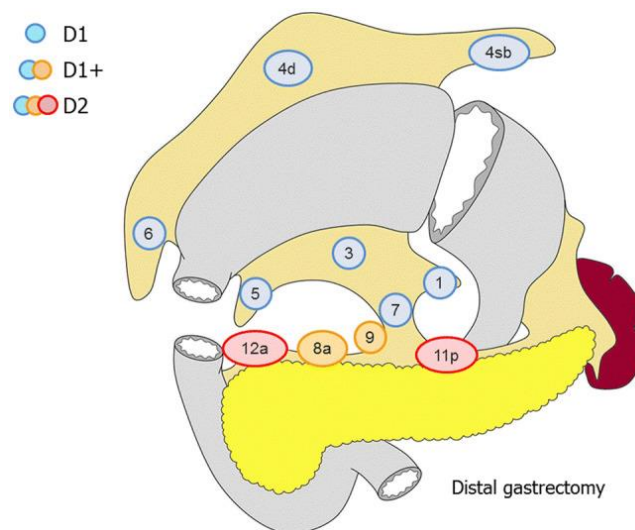
Preporučena metoda rekonstrukcije probavnog trakta u slučaju totalne gastrektomije je *Roux-en-Y* (29). Kontinuitet probavne cijevi se uspostavlja ezofagojejunalom anastomozom, a da bi se izbjegao refluks žuči i soka gušterače u jednjak, jejunalna vijuga se izolira poput slova Y (1).



**Slika 7.** Totalna gastrektomija Preuzeto sa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7790804/figure/Fig2/?report=objectonly>

### 1.6.2.2. Subtotalna gastrektomija

Subtotalna gastrektomija je metoda kojom se uklanja dio želuca, ovisno o lokalizaciji primarnog tumora. Dijeli se na proksimalnu i distalnu. Proksimalna gastrektomija podrazumijeva uklanjanje gornje polovice želuca, a distalna uklanjanje donje polovice želuca (Slika 8). Subtotalan oblik gastrektomije se provodi samo ako je njime moguće osigurati negativne reseksijske rubove (R0). Ukoliko to nije moguće, totalnom resekcijom se uklanja cijeli želudac. Ovisno o vrsti subtotalne resekcije, preporučene metode rekonstrukcije probavnog trakta su *Bilroth I* ili *II* gastroduodenostomija, *Roux-en-Y* gastrojejunostomija, jejunalna interpozicija, *double tract* metoda (29).



**Slika 8.** Distalna gastrektomija Preuzeto sa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7790804/figure/Fig3/?report=objectonly>



### 1.6.2.3. Limfadenektomija

Limfadenektomija je sastavni dio gastrektomije. Za uspješno određivanje patološkog stadija i prognoze liječenja potrebno je odstraniti najmanje 16 limfnih čvorova. Ovisno o opsegu disekcije limfnih čvorova, razlikujemo D1, D1+ i D2 kategorije. D1 limfadenektomija uključuje limfne čvorove grupe 1-7 (1-desni parakardijalni, 2-lijevi parakardijalni, 3-limfni čvorovi uz malu krivinu, 4-limfni čvorovi uz veliku krivinu, 5-infrapilorički, 6-suprapilorički, 7-limfni čvorovi uz lijevu gastričnu arteriju). D2 limfadenektomija uključuje limfne čvorove odstranjene D1 resekcijom i grupe 8a (limfni čvorovi uz zajedničku hepatalnu arteriju, njezin prednji dio), 9 (limfni čvorovi uz celijačni trunkus), 10 (limfni čvorovi uz hilus slezene), 11 (limfni čvorovi uz spleničku arteriju), 12a (limfni čvorovi uz hepatoduodenalni ligament, u njegovoj kaudalnoj polovici). Ukoliko je tumor invadirao jednjak, D2 resekcija se proširuje na grupe 19 (infradijafragmatski), 20 (paraezofagealni), 110 i 111 (limfni čvorovi donjeg dijela toraksa). D1+ limfadenektomija uz limfne čvorove odstranjene D1 resekcijom uključuje grupe 8a, 9 i 11p (proksimalna grupa limfnih čvorova uz spleničku arteriju) (5, 16). D2 limfadenektomija je standardni postupak kod operacija resektabilnih adenokarcinoma u zemljama istočne Azije. U zapadnim zemljama je postupak preporučen, ali nije obvezan. Dokazan je doprinos D2 limfadenektomije točnijem određivanju stadija bolesti, ali ne i boljoj prognozi i duljem preživljenju te je stoga postupak preporučen, ali ne i obvezujući (30). Preporuka uklanjanja limfnih čvorova hilusa slezene kod D2 limfadenektomije je kontroverzna. *The Expert Committee* preporučuje disekciju limfnih čvorova slezene u sljedećem slučaju: veličina primarnog tumora nije >6 cm, lokacija tumora je velika krivina i proksimalne 2/3 želuca, preoperativno određen T stadij je 3 ili 4. Splenektomija se ne preporučuje (16, 31).

### 1.6.2.4. Laparoskopjska kirurgija

Laparoskopski pristup trbušnoj šupljini prilikom gastrektomije zasad nije u rutinskoj uporabi (21). Kod distalne gastrektomije adenokarcinoma stadija cT1N0 i cT1N1 laparoskopjska kirurgija je ekvivalentna klasičnoj glede sigurnosti i kratkoročne prognoze. Zasad nema velikih prospektivnih studija koje uključuju laparoskopjsku kirurgiju kao oblik liječenja ranog adenokarcinoma želuca. Što se uznapredovalog oblika bolesti tiče, male i velike retrospektivne studije su pokazale prednost laparoskopjske kirurgije i djelotvornost u vidu kratkoročne prognoze, ali djelotvornost u vidu dugoročne prognoze je bila ista kao kod klasične kirurgije. Preporuke za rani i uznapredovali oblik bolesti su da se laparoskopjski oblik liječenja provodi u velikim i iskusnim centrima (16).

### 1.6.2.5. Kirurško liječenje karcinoma EGJ-a

Karcinomi EGJ-a se dreniraju u limfne čvorove medijastinuma i abdomena. Zbog toga je adekvatna limfadenektomija ključ uspješnog kirurškog liječenja. Ne postoji konsenzus oko tipa resekcije i opsega limfadenektomije koji bi bili standardni postupak za liječenje EGJ karcinoma (29). Danska studija iz 2018. godine je pokazala kako nema prednosti od proširene limfadenektomija kod tipa II bolesti (32). Tip I se tretira kao karcinom jednjaka i metoda kirurškog liječenja je ezofagektomija sa resekcijom medijastinalnih i gornjih perigastričnih limfnih čvorova. Kod tipa II se uz ezofagektomiju mogu raditi proksimalna ili totalna gastrektomija. Totalna gastrektomija sa distalnom ezofagektomijom je metoda izbora sa karcinome III tipa (27).

### 1.6.2.6. Komplikacije kirurškog liječenja

Kompilacije kirurškog liječenja se mogu javiti neposredno nakon operacije ili mjesecima, pa i godinama poslije. Krvarenje se može pojaviti u lumenu bataljka želuca ili u trbušnoj šupljini. Obično spontano prestaje i nema potrebe za reoperacijom. Sindrom odvodne vijuge predstavlja suženje odvodne vijuge nakon *Bilroth II* rekonstrukcije. Povraćanje hrane odmah nakon što se započne s unosom je vodeći simptom. Sindrom odvodne vijuge predstavlja problem sa pražnjenjem duodenuma nakon *Bilroth II* rekonstrukcije. Obično se javlja 2 tjedna nakon operacije. Povraćanje obilnog sadržaja koji sadrži žuč je vodeći simptom. Dumping sindromom nazivamo stanje u kojem bolesnik razvije tahikardiju, hipotenziju, slabost, mučninu, disteziju trbuha, znojenje, bljedilo i proljev. Rani dumping sindrom se pojavljuje unutar 30 minuta od obroka. Kasni dumping sindrom se javlja 2-3 sata nakon obroka bogatog ugljikohidratima (1). Sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva se može razviti nakon *Bilroth II* rekonstrukcije zbog staze sadržaja u aferentnoj vijuzi. Bakterije tu troše vitamin B12 i dekonjugiraju žučne soli. Za rješavanje se preporučuje korištenje antibiotika (*rifaximin*) i prehrana bogata proteinima, a siromašna ugljikohidratima. Kod distalne gastrektomije se razvije i deficit željeza (33).

### **1.6.3. Neoadjuvantna kemoterapija**

Neoadjuvantna kemoterapija podrazumijeva primjenu kemoterapije prije kirurškog liječenja tumora. Bolesnike prikladne za liječenje neoadjuvantnom kemoterapijom i kemoterapijom općenito se odabire na temelju njihovog općeg stanja, prisutnosti komorbiditeta i profila toksičnosti same terapije. Preporučena je za bolesnike sa tumorom stadija cT3-4aN0M0 (16). Prema smjericama Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak postoji nekoliko preporučenih lijekova koji se primjenjuju u svrhu neoadjuvantne kemoterapije: paklitaksel i karboplatin, fluorouracil i oksaliplatin, fluorouracil i cisplatin, fluoropirimidin (30). Danas se kao standardan protokol za liječenje može koristiti FLOT (docetaksel + oksaliplatin + 5-FU/leukovorin) protokol. Američka FLOT4-AIO studija je pokazala nadmoć FLOT protokola u usporedbi sa ECF/ECX protokolom. FLOT protokol ima bolji patološki odgovor, veći je broj RO resekcija nakon njegove uporabe te ima bolji profil toksičnosti (16, 34).

### **1.6.4. Adjuvantna terapija**

Adjuvantna terapija se u vidu kemoterapije i/ili radioterapije provodi nakon kurativne resekcije karcinoma želuca. Adjuvantna kemoterapija se preporučuje nakon provedenog kirurškog liječenja (gastrektomija + D2 limfadenektomija) bolesnika koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju. Standardni protokol uključuje kapecitabin i oksaliplatin pri čemu se kapecitabin može zamijeniti fluorouracilom. Za bolesnike u kojih nije bilo moguće provesti D2 limfadenektomiju nego je limfadenektomija učinjena u manjem opsegu, preporučuje se provesti postoperativno liječenje kemoradioterapijom. Protokol uključuje fluorouracil i/ili kapecitabin prije i nakon kemoradijacije bazirane na fluoropirimidinu (30). Adjuvantna kemoterapija smanjuje rizik od nastanka presadnica u sljedećim kategorijama bolesnika: visokorizični T2N0, mlađi od 40 godina, sa tumorom visokog histološkog gradusa ili slabe diferencijacije, kod živčane, vaskularne ili limfovaskularne invazije.

### **1.6.5. Liječenje neresektabilnog i metastatskog raka želuca**

Rak želuca se smatra neresektabilnim ukoliko je zahvaćen peritoneum (uključujući i pozitivan citološki nalaz), prisutne udaljene metastaze, bolest lokalno uznapredovala (N3 ili N4 ili zahvaćenost velikih vaskularnih struktura), bolesnik lošeg općeg stanja (malnutricija, anemija, hipoproteinemija). Moguća je palijativna resekcija kod koje se očekuju pozitivni rubovi (R1 ili R2). Kemoradioterapija se smatra standardnim postupkom za liječenje lokalno uznapredovalog neresektabilnog karcinoma u bolesnika dobrog općeg stanja. U slučaju povoljnog odgovora na terapiju, potrebno je ponovno izvršiti evaluaciju stanja kako bi se procijenila potencijalna mogućnost kurativnog kirurškog zahvata. Bolesnicima za koje nije prikladna kemoradioterapija, mogu se primijeniti kemoterapija ili radioterapija zasebno (16).

U liječenju metastatskog raka želuca se mogu primijeniti noviji kemoterapeutici koji ciljano djeluju na određene dijelove stanice. Da bi se odabrali bolesnici prikladni za liječenje, potrebno je provesti imunohistokemijsku obradu bioptata. Ukoliko tumor na površini eksprimira receptor za čimbenik rasta-HER-2 u količini većoj od normalne, bolesnik je kandidat za terapiju trastuzumabom (protutijelo na HER-2). Pembrolizumab je lijek koji se svrstava u skupinu inhibitora kontrolne točke. Djeluje tako da blokira PD-1 protein na površini limfocita koji bi se inače vezao za PD-L1 protein koji se pojačano eksprimira na površini stanica tumora. Pomoću PD-L1 proteina tumor izbjegava imunosni odgovor domaćina (30).

### **1.7. Prognoza oboljelih**

Najvažnijim prognostičkim faktorom se smatra klinički stadij. Veći klinički stadij podrazumijeva lošiju prognozu, a bolesnici uglavnom do liječnika dolaze u uznapredovalom stadiju bolesti. Što se histološkog nalaza tiče, tumori intestinalnog tipa imaju bolju prognozu (35). Cjelokupnim napretkom oblika liječenja adenokarcinoma želuca, postotak petogodišnjeg preživljenja se može popeti i do 95% (36). Postoperativno petogodišnje preživljenje se povećalo sa 33% na 44% u bolesnika sa karcinomima koji nisu u području kardije, a preživljenje bolesnika sa karcinomima u području kardije se povećalo sa 21% na 43% (37).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je analizirati kratkoročne kliničke ishode kirurškog liječenja u bolesnika s karcinomom želuca liječenih u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 1. kolovoza 2020. godine.

Podciljevi ovog istraživanja su:

1. Analizirati demografske karakteristike bolesnika
2. Utvrditi raspodjelu tumora po patološkom stadiju, histološkom tipu, gradusu i veličini
3. Analizirati udaljenost tumora od resekcijskih rubova
4. Analizirati broj odstranjenih limfnih čvorova te broj pozitivnih limfnih čvorova naspram odstranjenih
5. Analizirati kliničke ishode operacije (revizija, komplikacije, perioperacijska smrtnost, duljina hospitalizacije)

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Najčešći tip kirurškog zahvata u bolesnika s karcinomom želuca je subtotalna gastrektomija
2. Učestalost komplikacija nakon kirurškog liječenja karcinoma želuca u KBC-u Split usporediva je s literaturnim podacima o istima
3. Broj pozitivnih limfnih čvorova veći je u bolesnika sa visokim histološkim gradusom tumora

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Materijali**

U istraživanje su uključeni nalazi bolesnika sa dijagnozom adenokarcinoma želuca operiranih u KBC-u Split u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 1. kolovoza 2020. godine.

### **3.2. Organizacija studije**

Retrospektivno presječno istraživanje. Prema ustroju je istraživanje kvalitativno, a prema obradi podataka i intervenciji je opisnog tipa.

### **3.3. Mjesto provođenja studije**

Istraživanje je provedeno u Klinici za kirurgiju KBC-a Split.

### **3.4. Metode**

Za potrebe ovog istraživanja pretraživan je pisani protokol Klinike za kirurgiju KBC-a Split, arhiva povijesti bolesti i patohistološki nalazi za razdoblje od 1. siječnja 2018. godine do 1. kolovoza 2020. godine, te su prikupljeni podaci o zdravstvenom stanju 55 bolesnika. Iz medicinske dokumentacije su korišteni sljedeći podaci: dob, spol, patohistološki nalaz (lokalizacija tumora, TNM stadij, gradus, histološki tip, status limfnih čvorova), dužina hospitalizacije, tip operacije.

### **3.5. Etička načela**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06/M.S.-20-02.

### **3.6. Statistička obrada podataka**

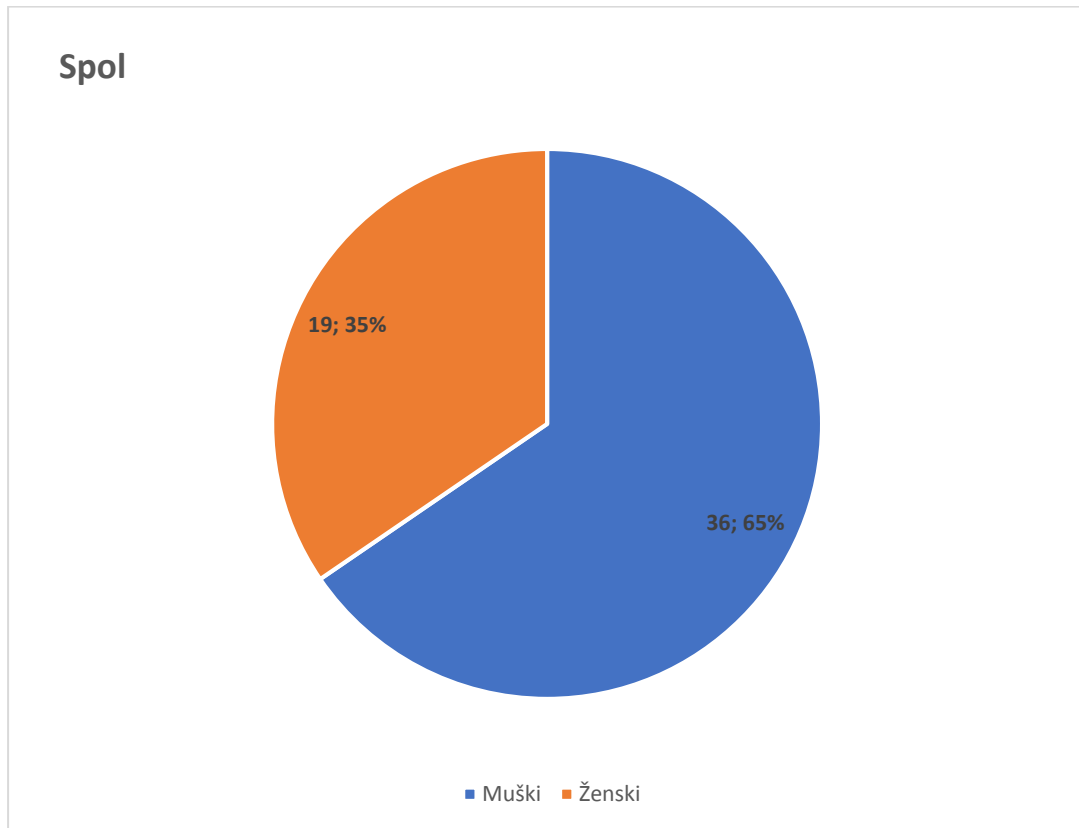
U empirijskom dijelu ovog rada koriste se primijenjene metode u biomedicini. U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura promatranih bolesnika prema socio-demografskom statusu, te zdravstvenom stanju. Kod numeričkog obilježja koriste metode deskriptivne statistike, aritmetička sredina i standardna devijacija, dok se u slučaju odstupanja numeričke razdiobe od normalne koristi medijan i interkvartilni raspon. Normalnost razdiobe se prethodno ispituje Kolmogorov-Smirnov testom. Hipoteze se ispituju upotrebom Hi-kvadrat testa, dok se kod usporedbe numeričkih varijabli



koristi Mann-Whitney U test, te Kruskal-Wallis test. Analiza je rađena u statističkom programu STATISTICA 12 (StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, US).

#### **4. REZULTATI**

Od ukupnog broja bolesnika, muških je bilo 36,65%, a ženskih 19,35% (Slika 9). Za 17 je veći broj muškaraca u odnosu na žene, te je ispitivanjem utvrđeno da su muškarci zastupljeni u statistički značajnoj većini ( $P=0,022$ ).



**Slika 9.** Raspodjela bolesnika prema spolu

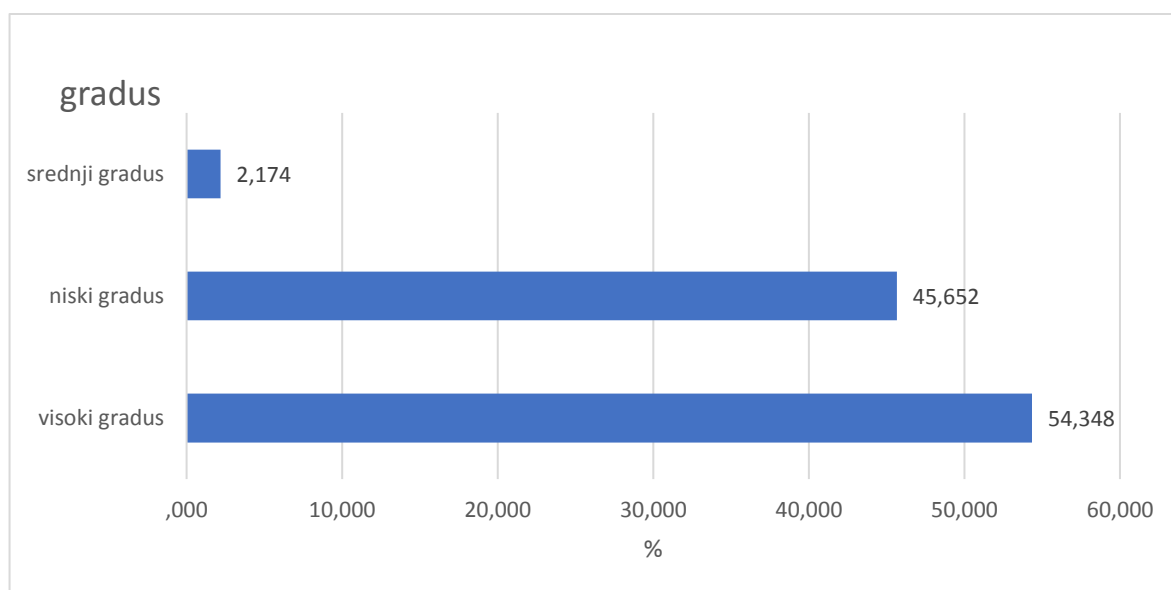
Srednja životna dob bolesnika je 71 godina (IQR=63-77), odnosno riječ je o starijoj životnoj populaciji gdje 75% ispitanih ima 63 i više godina.

Najčešće lokalizacije tumora su korpus i mala krivina koje su utvrđene u 17 promatranih bolesnika (35,42%) svaka od njih. U 2 bolesnika je tumor bio lokaliziran u području gastroezofagealnog spoja (Tablica 3).

**Tablica 3.** Raspodjela bolesnika prema lokalizaciji tumora

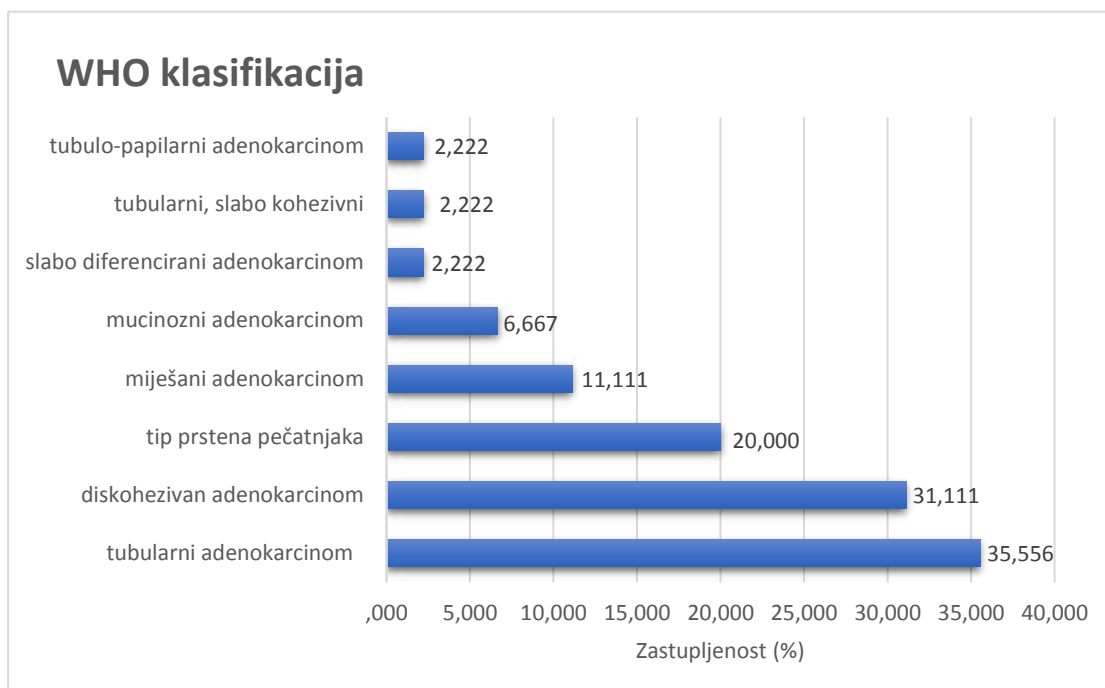
N=48	lokalizacija tumora	
	n	%
korpus	17	35,42
mala krivina	17	35,42
antrum	13	27,08
pilorus	10	20,83
cijeli želudac (linitis plastica)	3	6,25
kardija	2	4,17
velika krivina	2	4,17
jednjak	1	2,08
fundus	1	2,08
ne može se procijeniti	2	4,17

Najčešći histološki gradus u promatranih bolesnika je visoki, dok je tek u jednog bolesnika prisutan tumor srednjeg gradusa (Slika 10). Ispitivanjem je utvrđeno postojanje razlike u zastupljenosti prema gradusu ( $P < 0,001$ ).



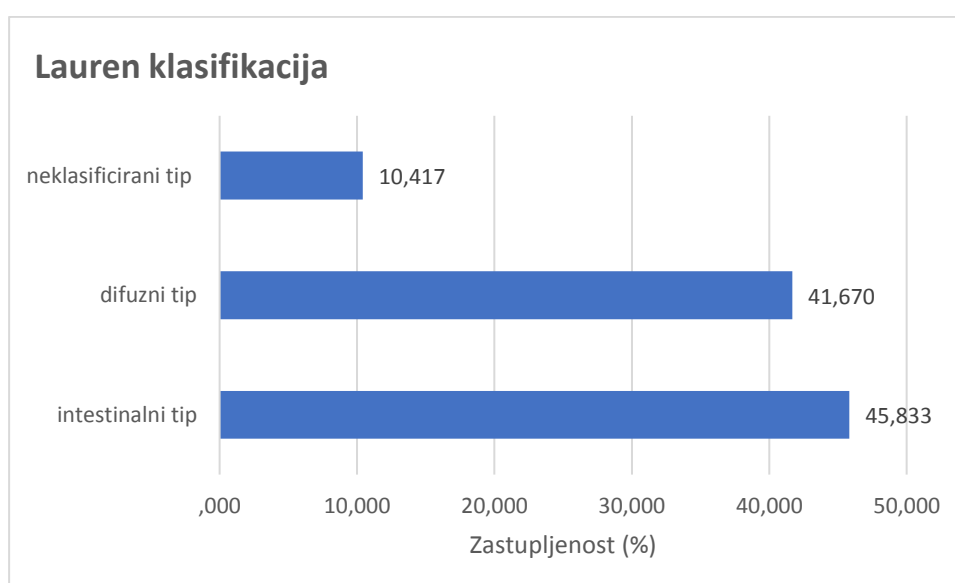
**Slika 10.** Raspodjela bolesnika prema histološkom gradusu

Prema WHO klasifikaciji najčešći tip tumora je tubularni adenokarcinom koji je utvrđen u 35,56% promatranih bolesnika (Slika 11).



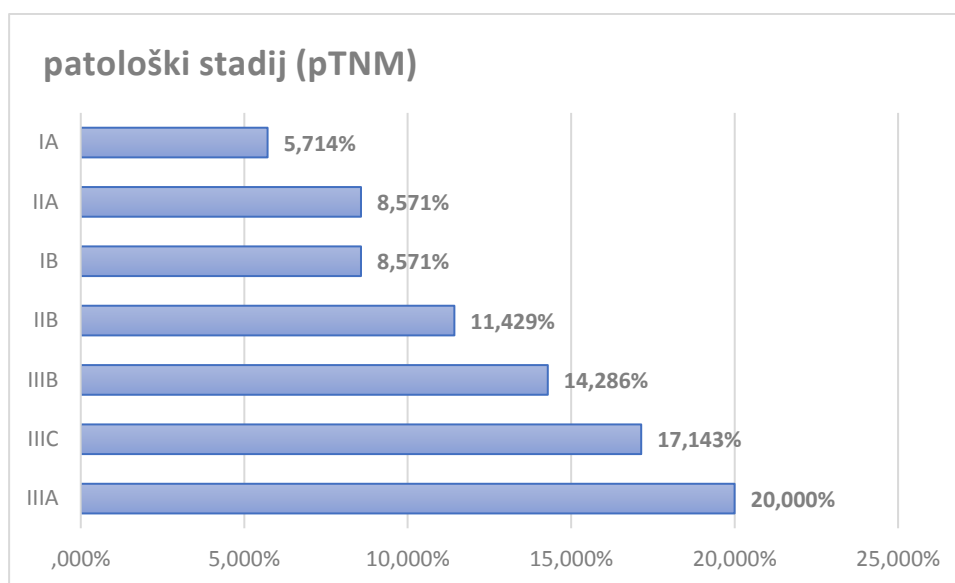
**Slika 11.** Raspodjela bolesnika prema WHO klasifikaciji adenokarcinoma želuca

Prema Laurenovoj klasifikaciji najčešći tumori su intestinalnog tipa i prisutni su u 45,83% promatranih bolesnika (Slika 12), te je razlika u zastupljenosti tumora prema tipu statistički značajna ( $P < 0,001$ ).



**Slika 12.** Raspodjela bolesnika prema Laurenovoj klasifikaciji

Pema patološkom stadiju tumori su najčešće stadija IIIA koji je utvrđen u 20% promatranih bolesnika (Slika 13).



**Slika 13.** Raspodjela bolesnika prema patološkom stadiju (pTNM)

Srednja vrijednost veličine tumora je 4,50 cm (IQR=3,00-8,50). Srednja vrijednost udaljenosti tumora od ruba je 5 cm (IQR=2,00-10,00). Srednja vrijednost udaljenosti tumora od oralnog resekcijskog ruba je 5,00 cm (IQR=2,00-7,00), a od aboralnog resekcijskog ruba je 2,75 cm (IQR=1,00-7,00).

U tablicama 4 i 5 vidimo kako je duljina resekcijskog ruba veća kod tumora više T kategorije.

**Tablica 4.** Udaljenost tumora od oralnog ruba

TNM klasifikacija	udaljenost od oralnog ruba (cm)	
	Me <sup>a</sup>	IQR <sup>b</sup>
T1	4,00	(1,00-7,00)
T2	5,50	(2,00-9,00)
T3	6,75	(2,50-7,25)
T4	8,00	(5,00-10,00)

<sup>a</sup> Medijan

<sup>b</sup> Interkvartilni raspon

**Tablica 5.** Udaljenost tumora od aboralnog ruba

TNM	udaljenost od aboralnog ruba (cm)	
	Me <sup>a</sup>	IQR <sup>b</sup>
T1	1,20	(1,00-6,00)
T2	1,00	(1,00-1,00)
T3	7,00	(2,45-7,75)
T4	1,00	(0,50-3,00)

<sup>a</sup> Medijan<sup>b</sup> Interkvartilni raspon

Medijan odstranjenih limfnih čvorova je 6,50, a medijan pozitivnih limfnih čvorova je 0,00. Aritmetička sredina pozitivnih limfnih čvorova je 3,00. Udio pozitivnih limfnih čvorova je 35,08% (Tablica 6).

**Tablica 6.** Prosječan broj odstranjenih i pozitivnih limfnih čvorova

	Me <sup>a</sup>	IQR <sup>b</sup>	M <sup>c</sup>	SD <sup>d</sup>	%
N odstranjeni limfni čvorovi	6,50	(4,00-12,50)	8,69	7,39	
N pozitivni limfni čvorovi	0,00	(4,00-12,50)	3,00	6,15	35,08

<sup>a</sup> Medijan<sup>b</sup> Interkvartilni raspon<sup>c</sup> Aritmetička sredina<sup>d</sup> Standardna devijacija

Srednja vrijednost broja odstranjenih limfnih čvorova na velikoj krivini je 6,00, sa srednjom vrijednosti broja pozitivnih limfnih čvorova na velikoj krivini 0,00. Srednja vrijednost broja odstranjenih limfnih čvorova na maloj krivini je 7,00, sa srednjom vrijednosti broja pozitivnih limfnih čvorova na maloj krivini 0,00 (Tablica 7). Usporedbom broja pozitivnih limfnih čvorova između male i velike krivine nije utvrđeno postojanje razlike u srednjoj vrijednosti, kao niti statistički značajne razlike ( $P=0,587$ ).

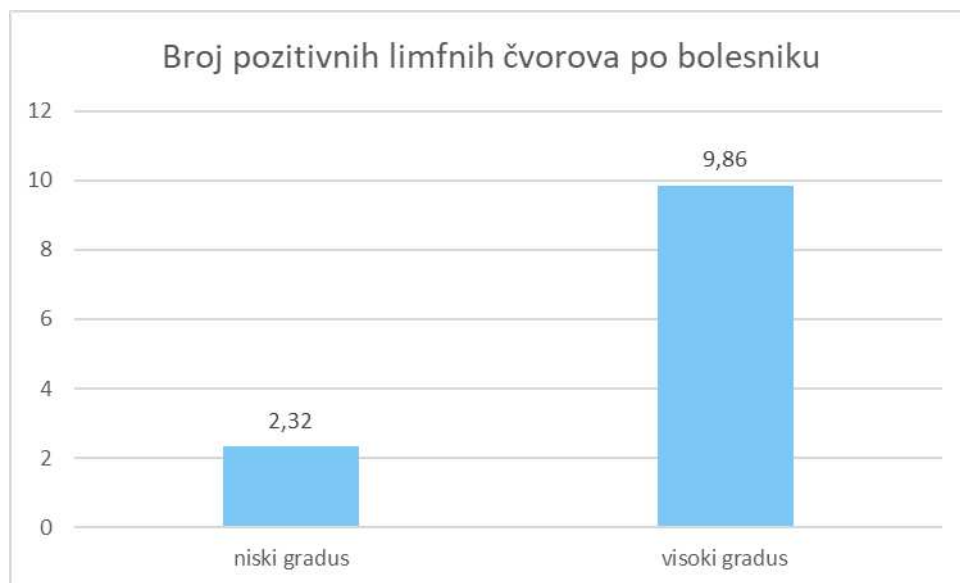
**Tablica 7.** Deskriptivna statistika na velikoj i maloj krivini

		Me <sup>a</sup>	IQR <sup>b</sup>
velika krivina	odstranjeni limfni čvorovi	6,00	(4,00-10,00)
	pozitivni limfni čvorovi	0,00	(0,00-2,00)
mala krivina	odstranjeni limfni čvorovi	7,00	(3,00-13,00)
	pozitivni limfni čvorovi	0,00	(0,00-4,00)

<sup>a</sup> Medijan

<sup>b</sup> Interkvartilni raspon

Analizom histološkog gradusa kao prediktivnog čimbenika pozitivnosti limfnih čvorova je utvrđeno da će bolesnici sa visokim gradusom imati u prosjeku veći broj pozitivnih limfnih čvorova (9,86) u odnosu na one sa niskim gradusom (2,32) (Slika 14), ali povezanost nije statistički značajna ( $P=0,276$ ).



**Slika 14.** Odnos broja pozitivnih limfnih čvorova i histološkog gradusa



Iz tablice 8 je vidljivo da je subtotalna gastrektomija češći tip operativnog zahvata u odnosu na totalnu gastrektomiju ( $P=0,035$ ). Najčešći tip operativnog zahvata u bolesnika sa tumorom u području antruma je bila subtotalna gastrektomija ( $P<0,001$ ). U bolesnika sa tumorom u području korpusa je za 3 veći broj bolesnika u kojih je primjenjena totalna gastrektomija. Ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,467$ ). Subtotalna gastrektomija je rađena u svih bolesnika sa lokalizacijom tumora u području pilorusa.

**Tablica 8.** Raspodjela bolesnika prema lokalizaciji tumora i tipu operacije

Lokalizacija tumora	Operacija		Ukupno
	subtotalna gastrektomija	totalna gastrektomija	
Antrum	11	2	13
cijeli želudac	0	1	1
Fundus	0	1	1
Jednjak	0	1	1
Kardija	1	1	2
Korpus	7	10	17
mala krivina	9	8	17
pilorus	10	0	10
Sredina stijenke	1	0	1
velika krivina	2	0	2
Ukupno	41	24	65

Srednja vrijednost duljine hospitalizacije je 12 dana (IQR=10-19). Komplikacije su utvrđene u 16 promatranih bolesnika (29,09%). Srednja vrijednost duljine hospitalizacije u promatranih bolesnika koji su imali komplikacije je za 9 dana veća u odnosu na promatrane bolesnike koji nisu imali komplikacije, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,027$ ). Potreba za revizijom je utvrđena u 5 promatranih bolesnika. Smrt neposredno nakon operacije nije utvrđena u niti jednog promatranog bolesnika.



Adenokarcinom želuca je dva puta češći u muškaraca nego u žena. Učestalost je također veća u starijoj populaciji (8). Rezultati ovog rada ne odstupaju puno od svjetske statistike, od ukupnog broja bolesnika muških je bilo 36,65%, a ženskih 19,35%. Bolesnici stariji od 63 godine čine 75% ukupnog broja bolesnika.

Cambruzzi i suradnici su utvrdili da su antrum (56,09%) i korpus (35,37%) najčešće lokalizacije adenokarcinoma želuca. Prema njihovom istraživanju, najviše tumora je slabo diferencirano, odnosno visokog histološkog gradusa. Prema Laurenovoj klasifikaciji, najčešći tip tumora je intestinalni (60,40%). Najveći postotak tumora je veći od 5 cm (38). Slična situacija sa lokalizacijom tumora je i u istočnim zemljama gdje su Yu-en Tan i suradnici u tridesetogodišnjoj retrospektivnoj studiji utvrdili blagi porast lokalizacije tumora u donjoj trećini želuca. Većina tumora je visokog histološkog gradusa (39). Patohistološke odrednice adenokarcinoma želuca u našem istraživanju slične su onima u prethodno navedenim istraživanjima. Najčešće lokalizacije tumora su korpus i mala krivina, u 36,65% bolesnika svaka od njih. Najčešće je prisutan visok histološki gradus. Najčešći tip adenokarcinoma prema WHO klasifikaciji je tubularni (35,65%), a prema Laurenovoj klasifikaciji najčešći tip je intestinalni (45,83%). Srednja vrijednost veličine tumora, promatrana kao najveći promjer, je 4,50 cm. Najčešći patološki stadij je IIIA (20%).

Cilj kurativne operacije adenokarcinoma želuca je postići negativne resekcijske rubove. Prema smjernicama JGCA, za tumore T2-4 koji su egzulcerativnog oblika rasta je potrebna udaljenost od najmanje 3 cm od proksimalnog resekcijskog ruba. Za tumore T2-4 sa infiltrativnim tipom rasta je potrebna udaljenost od najmanje 5 cm od proksimalnog resekcijskog ruba. Za T1 tumore je potrebna udaljenost od najmanje 2 cm (29). Utječe li zaista duljina resekcijskog ruba na prognozu bolesnika i koja je optimalna vrijednost proksimalnog (oralnog) resekcijskog ruba, pitanje je na koje su Kim i suradnici pokušali odgovoriti. Srednja vrijednost udaljenosti tumora od proksimalnog resekcijskog ruba u njihovom istraživanju bila je 4,8 cm u bolesnika podvrgnutih distalnoj, a 3,5 cm u bolesnika podvrgnutih totalnoj gastrektomiji. Bolesnike su podijelili u dvije grupe. U jednoj grupi su bili bolesnici sa resekcijским rubom  $\leq 1$  cm, a u drugoj grupi bolesnici sa resekcijским rubom  $\geq 5$  cm. Utvrdili su kako ni u jednoj grupi ne postoji statistički značajna povezanost između duljine proksimalnog resekcijskog ruba i preživljenja bolesnika (40). U našem istraživanju je srednja vrijednost udaljenosti tumora od ruba 5,00 cm. Srednja vrijednost udaljenosti od oralnog ruba je 5,00 cm, a od aboralnog 2,75 cm. Svakom sljedećom T kategorijom se povećava udaljenost

tumora od ruba, kako oralnog tako i aboralnog. Udaljenost od oralnog ruba kod T1 tumora je 4,00 cm, kod T2 tumora je 5,5 cm, kod T3 tumora je 6,75 cm i kod T4 tumora je 8,00 cm.

Za uspješno određivanje patološkog stadija i prognoze liječenja potrebno je odstraniti najmanje 16 limfnih čvorova (30). Veći broj odstranjenih limfnih čvorova povezan je sa boljom prognozom i ukupnim preživljenjem bolesnika oboljelih od adenokarcinoma želuca (41, 42, 43). U našem istraživanju srednja vrijednost odstranjenih limfnih čvorova je 6,50. Srednja vrijednost odstranjenih čvorova na velikoj krivini je 6,00, a srednja vrijednost odstranjenih limfnih čvorova na maloj krivini je 7,00. Fuchs i Askhenazi su u svom istraživanju u kojem je 51% bolesnika imalo manje od 15 odstranjenih limfnih čvorova utvrdili kako je tip gastrektomije jedini faktor koji je utjecao na broj odstranjenih limfnih čvorova (42). U američkoj studiji je samo 23,20% bolesnika imalo  $\geq 15$  odstranjenih limfnih čvorova. Zaključili su kako je broj odstranjenih limfnih čvorova povezan sa tipom bolnice u kojoj je operacija izvršena. Broj odstranjenih limfnih čvorova bio je značajno veći u kliničkim centrima u odnosu na manje bolnice (44). Situacija u Americi se znatno popravila. Prema istraživanju iz 2019. godine utvrđen je 30% porast broja limfadenektomija sa  $\geq 15$  odstranjenih limfnih čvorova (45). Razlog malog broja odstranjenih limfnih čvorova bi mogao biti povezan sa samom procedurom pronalaska limfnih čvorova u reseciranom uzorku. Praksa u Japanu i mnogim visoko specijaliziranim zapadnim centrima je da se analiza limfnih čvorova obavlja od strane kirurga na svježem uzorku. Manji centri taj posao ostavljaju patolozima koji pregledavaju uzorke fiksirane formalinom. Ambrosio i suradnici su utvrdili kako je srednji broj odstranjenih limfnih čvorova veći u slučaju procjene limfnih čvorova od strane kirurga i patologa u kirurškoj sali nego u slučaju procjene koju obavlja sam patolog (46).

Histološki gradus smo promatrali kao pozitivan prediktivni čimbenik pozitivnosti limfnih čvorova. Utvrđeno je da je srednja vrijednost pozitivnih limfnih čvorova kod tumora visokog gradusa 9,86, a kod tumora niskog gradusa 2,32. Međutim ne postoji statistički značajna povezanost,  $P=0,276$ . Cambrozzi i suradnici su u svom istraživanju također utvrdili kako ne postoji statistički značajna povezanost između histološkog gradusa i pozitivnih limfnih čvorova,  $P=0,269$  (38). Prema istraživanju znanstvenika iz Litve, broj pozitivnih limfnih čvorova bio je za 15 veći u bolesnika sa visokim gradusom u odnosu na one sa srednjim i niskim gradusom,  $P=0,006$  (47).

Prema raznim istraživanjima najčešći tip gastrektomije je subtotalna gastrektomija (41, 42, 43). Najčešći tip operacije u našem istraživanju je također bila subtotalna gastrektomija. Subtotalna gastrektomija je bila najčešća kod lokalizacije tumora u području antruma želuca.

U istraživanju Sah i suradnika su komplikacije kratko nakon operacije utvrđene u 31% bolesnika. Postoperativni mortalitet je bio 1%. Revidirano odnosno reoperirano iz bilo kojeg razloga je 36 od 1639 bolesnika. Srednja vrijednost duljine hospitalizacije u bolesnika koji nisu reoperirani je bila 14,6 dana, a kod reoperiranih čak 44,6 dana (48). Istraživanje malo novijeg datuma, Lana i suradnika, pokazalo je kako je učestalost komplikacija samo 11%. Kod tog istraživanja u obzir treba uzeti činjenicu kako operacije nisu bile samo otvorenog (klasičnog) tipa već je dio gastrektomija bio odrađen laparoskopski i robotski (49). U istraživanju Kamori i suradnika je učestalost komplikacija bila 29,7% (50). U našem istraživanju su komplikacije utvrđene u 29,09% bolesnika. Potreba za revizijom je utvrđena u 5 bolesnika. Smrt neposredno nakon operacije nije utvrđena u niti jednog promatranog bolesnika. Srednja vrijednost duljine hospitalizacije je 12 dana. Bolesnici sa komplikacijama su u prosjeku u bolnici ostajali 9 dana duže u odnosu na bolesnike u kojih komplikacija nije bilo.

Ovo istraživanje je provedeno na osnovi podataka za trogodišnje razdoblje kirurškog liječenja bolesnika u KBC-u Split. Kako bi se donijeli vjerodostojniji zaključci, potrebno je provesti istraživanje kojim bi se obuhvatio dulji vremenski period liječenja. Jedan od ograničavajućih čimbenika ovog istraživanja je i retrospektivno prikupljanje podataka.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Većinu bolesnika čine muškarci starije životne dobi
2. Najzastupljeniji tipovi karcinoma želuca su tubularni adenokarcinom (WHO klasifikacija) i intestinalni tip (Laurenova klasifikacija)
3. Najčešći tip operacijskog zahvata je subtotalna gastrektomija
4. Duljina resekcijskih rubova je u skladu sa smjericama
5. Broj odstranjenih limfnih čvorova je manji od preporučenog
6. Bolesnici sa karcinomima visokog histološkog gradusa imaju povećan broj pozitivnih limfnih čvorova, ali povezanost nije statistički značajna
7. Učestalost komplikacija je usporediva sa učestalošću komplikacija u drugim istraživanjima

## **7. LITERATURA**



1. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonkovič I, Ajduk M, Aljinović Ratković N i sur. KIRURGIJA. Zagreb: Naklada LJEVAK; 2007. str. 449-71.
2. Anand N, Birch R, Collins P, Crossman AR, Gleeson M, Jawaheer G i sur. Gray's Anatomy, The anatomical basis of clinical practice. 41. izdanje. London. Elsevier; 2015. str. 1112-23.
3. Trelease R, Netter F. Netter's surgical anatomy review P.R.N.; 2. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. str 181-92.
4. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J i sur. Schwartz's principles of surgery. 10. izdanje: The McGraw-Hill Companies Inc.; 2015. str. 1089-95.
5. Rosa F, Costamagna G, Doglietto G, Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:2.
6. Sadler TW. Medicinska embriologija. 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2009. str. 205-28.
7. Zavod za histologiju i embriologiju - Histološki atlas [Internet]. *Histomed.uniri.hr.* 2021 [citirano 10 svibnja 2021]. Dostupno na: <http://histomed.uniri.hr/zeludac.html>
8. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A i sur. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018., Bilten 43, Zagreb, 2020.
10. Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu [Internet]. *Hzzj.hr.* 2021 [citirano 10 svibnja 2021]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>
11. Cummings D, Wong J, Palm R, Hoffe S, Almhanna K, Vignesh S. Epidemiology, diagnosis, staging and multimodal therapy of esophageal and gastric tumors. *Cancers (Basel).* 2021;13:582.
12. Todd III RF, Conney KA, Hayes TG, Pritchett Mims M, Worden FP. Tumor board review: guideline and case reviews in oncology. 2 izdanje. Demos Medical Publishing; 2015. str 85-6.
13. Ruge M, Genta R, Di Mario F, El-Omar E, El-Serag H, Fassan M i sur. Gastric cancer as preventable disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1833-43.
14. Lin Y, Docherty SL, Porter LS, Bailey DE. Common and co-occurring symptoms experienced by patients with gastric cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2020;47:187-202.

15. Kabel A, Marghalani A, Bin Salman T, Faqeeh F, Asiri M. Gastric carcinoma: Insights into risk factors, methods of diagnosis, possible lines of management, and the role of primary care. *J Family Med Prim Care*. 2020;9:2659-63.
16. Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT i sur. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39:10.
17. Fukagawa T. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3:496-505.
18. Chen J, Zhou C, He M, Zhen Z, Wang J, Hu X. A meta-analysis and systematic review of accuracy of endoscopic ultrasound for n staging of gastric cancers. *Cancer Manag Res*. 2019;11:8755-64.
19. Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Nedeianu S i sur. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25:2029-44.
20. Chen Y, Xiang J, Liu D, Xiao J, Xiong F, Wei K i sur. Multidisciplinary team consultation for resectable Gastric Cancer: A propensity score matching analysis. *J Cancer*. 2021;12:1907-14.
21. Bišof V, Juretić A, Omrčen T, Pleština S, Boban M, Krznarić Ž i sur. Kliničke preporuke za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka želuca. *Liječ Vjesn*. 2018;140:285-92.
22. Stomach Carcinoma - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. *Sciencedirect.com*. 2021[citirano 10 lipnja 2021]. Dostupno na : <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/stomach-carcinoma>
23. Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5679-84.
24. WHO classification [Internet]. *Pathologyoutlines.com*. 2021 [citirano 10 lipnja 2021]. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachWHOclassification.html>
25. Chanjuan S, Berlin J, Branton PA, Fitzgibbons PL, Frankel WL, Hofstetter WL i sur. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. *College of American Pathologists (CAP)*;2021.
26. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK i sur. The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:93-9.

27. Zhang S, Orita H, Fukunaga T. Current surgical treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11:567-78.
28. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998;85:1457-9.
29. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021;24:1-21.
30. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Version 2.2021. Gastric cancer. [Internet]. 2021 [pristupljeno 12.05.2021.] Dostupno na: <http://www.nccn.org>.
31. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T i sur. Stomach cancer study group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg.* 2017;265:277-83.
32. Okholm C, Fjederholt KT, Mortensen FV, Svendsen LB, Achiam MP. The optimal lymph node dissection in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surg Oncol.* 2018;27:36-43.
33. National Comprehensive Cancer Network Guidelines For Patients. Gastric cancer. [Internet]. 2019 [pristupljeno 14.05.2021.] Dostupno na: <http://www.nccn.org/patients>
34. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB i sur. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1697-708.
35. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol.* 2017;39:1010428317714626.
36. Luu C, Thapa R, Woo K, Coppola D, Almhanna K, Pimiento JM i sur. Does histology really influence gastric cancer prognosis? *J Gastrointest Oncol.* 2017;86:1026-36.
37. Asplund J, Kauppila JH, Mattsson F, Lagergren J. Survival trends in gastric adenocarcinoma: a population-based study in Sweden. *Ann Surg Oncol.* 2018;9:2693-702.
38. Cambruzzi E, Azeredo AM, Kronhart A, Foltz KM, Zettler CG, Pêgas KL. The presence of metastases in regional lymph nodes is associated with tumor size and depth of invasion in sporadic gastric adenocarcinoma. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27:18-21.

39. Tan YE, Wang PL, Yin SC, Zhang C, Hou WB, Xu HM. Thirty-year trends in clinicopathologic characteristics and prognosis after gastrectomy for gastric cancer: A single institution in Northern China. *J Cancer*. 2020;11:1056-62.
40. Kim A, Kim BS, Yook JH, Kim BS. Optimal proximal resection margin distance for gastrectomy in advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2020;26:2232-46.
41. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Greater lymph node retrieval improves survival in node-negative resected gastric cancer in the United States. *J Gastric Cancer*. 2017;17:306-18.
42. Fuchs S, Ashkenazi I. Retrospective evaluation of factors affecting lymph node retrieval following gastrectomies with oncologic intent. *Rambam Maimonides Med J*. 2021. doi: 10.5041/RMMJ.10434.
43. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439-49.
44. Bilimoria KY, Talamonti MS, Wayne JD, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP i sur. Effect of hospital type and volume on lymph node evaluation for gastric and pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2008;143:671-8.
45. Villano AM, Zeymo A, McDermott J, Crocker A, Zeck J, Chan KS i sur. Evaluating dissemination of adequate lymphadenectomy for gastric cancer in the USA. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:2119-28.
46. Ambrosio MR, Perotti B, Cavazzana A, Arganini M. How surgeon and pathologist cooperation may drive toward a more efficient nodes harvesting in gastric cancer surgery. *Updates Surg*. 2021. doi: 10.1007/s13304-021-01030-6.
47. Bausys R, Bausys A, Vysniauskaite I, Maneikis K, Klimas D, Luksta M i sur. Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer patients: Report from Eastern Europe country- Lithuania. *BMC Surg*. 2017;17:108.
48. Sah BK, Chen MM, Yan M, Zhu ZG. Reoperation for early postoperative complications after gastric cancer surgery in a Chinese hospital. *World J Gastroenterol*. 2010;16:98-103.
49. Lan X, Xi H, Zhang K, Cui J, Li M, Chen L. Comparison of complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017;20:184-9.
50. Komori K, Kano K, Aoyama T, Hashimoto I, Hara K, Murakawa M i sur. The short- and long-term outcomes of gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *In vivo*. 2020;34:2697-703.



**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je analizirati patohistološke osobitosti adenokarcinoma želuca i kratkoročne kliničke ishode u bolesnika operiranih u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 1. kolovoza 2020. godine.

**Materijali i metode:** U ovo retrospektivno istraživanje su uključeni bolesnici operirani zbog adenokarcinoma želuca u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 1. kolovoza 2020. Iz arhive povijesti bolesti i patohistoloških nalaza su prikupljeni sljedeći podatci: dob, spol, patohistološki nalaz (lokalizacija tumora, TNM stadij, gradus, histološki tip, status limfnih čvorova), dužina hospitalizacije, tip operacije.

**Rezultati:** Od ukupnog broja bolesnika muških je bilo 36,65%, a ženskih 19,35%. Bolesnici stariji od 63 godine čine 75% ukupnog broja bolesnika. Najčešće lokalizacije tumora su korpus i mala krivina, a najzastupljeniji je visoki histološki gradus. Najčešći tip adenokarcinoma prema WHO klasifikaciji je tubularni (35,65%), a prema Laurenovoj klasifikaciji najčešći tip je intestinalni (45,83%). Srednja vrijednost veličine tumora je 4,50 cm. Najzastupljeniji patološki stadij je IIIA (20%), a srednja vrijednost udaljenosti tumora od ruba je 5,00 cm. Medijan odstranjenih limfnih čvorova je 6,50. Srednja vrijednost pozitivnih limfnih čvorova je 3,00. Utvrđeno je da je srednja vrijednost pozitivnih limfnih čvorova kod tumora visokog gradusa 9,86, a kod tumora niskog gradusa 2,32. Međutim, ne postoji statistički značajna povezanost,  $P=0,276$ . Najčešći tip operacije je bila subtotalna gastrektomija. Komplikacije su utvrđene u 29,09%, a potreba za revizijom je utvrđena u 5 bolesnika. Smrt neposredno nakon operacije nije utvrđena u niti jednog promatranog bolesnika. Srednja vrijednost duljine hospitalizacije je 12 dana. Srednja vrijednost duljine hospitalizacije u bolesnika sa komplikacijama je bila za 9 dana duža u odnosu na bolesnike u kojih komplikacija nije bilo.

**Zaključci:** Demografske i patohistološke odrednice adenokarcinoma želuca ne odstupaju od ostalih istraživanja. Duljina resekcijskih rubova je u skladu sa smjernicama. Prosječan broj odstranjenih limfnih čvorova je manji od preporučenog. Histološki gradus je povezan sa većim brojem pozitivnih limfnih čvorova, ali povezanost nije statistički značajna.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Surgical treatment of gastric carcinoma in University Hospital of Split - a 3 year retrospective study

**Objective:** The aim of this study was to analyze the pathohistological features of gastric adenocarcinoma and short-term clinical outcomes in patients operated in the period from January 1, 2018 to August 1, 2020.

**Materials and methods:** This retrospective study included patients operated on for gastric adenocarcinoma in the period from January 1, 2018 to August 1, 2020. The following data were collected from the archive of disease history and pathohistological findings: age, sex, pathohistological finding (tumor localization, TNM stage, grade, histological type, lymph node status), length of hospitalization, type of surgery.

**Results:** Of the total number of patients, 36.65% were male and 19.35% female. Patients older than 63 years make up 75% of the total number of patients. The most common localizations of tumors are the corpus and a small curve, and the most common is a high histological grade. The most common type of adenocarcinoma according to the WHO classification is tubular (35.65%), and according to Lauren's classification the most common type is intestinal (45.83%). The mean tumor size was 4.50 cm. The most common pathological stage is IIIA (20%), and the mean distance of the tumor from the edge is 5.00 cm. The median of the removed lymph nodes is 6.50. The mean value of positive lymph nodes is 3.00. The mean value of positive lymph nodes was found to be 9.86 in high-grade tumors and 2.32 in low-grade tumors. However, there is no statistically significant correlation,  $P=0.276$ . The most common type of surgery was subtotal gastrectomy. Complications were found in 29.09%, and the need for revision was found in 5 patients. Death immediately after surgery was not determined in any of the observed patients. The mean length of hospital stay was 12 days. The mean length of hospital stay in patients with complications was 9 days longer than in patients without complications.

**Conclusions:** Demographic and pathohistological determinants of gastric adenocarcinoma do not deviate from other studies. The length of the resection edges is in accordance with the guidelines. The average number of lymph nodes removed is less than recommended. Histological grade is associated with a larger number of positive lymph nodes, but the association is not statistically significant.





## **OPĆI PODATCI:**

**Ime i prezime:** Josipa Mamić

**Datum rođenja:** 08. kolovoza 1996.

**Mjesto rođenja:** Šibenik, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Lišane Ostrovičke 5, Lišane Ostrovičke

**E-mail:** mamic.josipa@gmail.com

## **OBRAZOVANJE:**

2003. – 2011. Osnovna škola "Ivan Goran Kovačić", Lišane Ostrovičke

2011. – 2015. Opća gimnazija, Srednja škola kneza Branimira, Benkovac

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika

Pasivno korištenje talijanskog i španjolskog jezika