

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zoran Andrić

**PREDIKTIVNA VREDNOST DEMOGRAFSKIH I
KLINIČKIH KARAKTERISTIKA BOLESNIKA
OPERERISANIH OD KARCINOMA ŽELUCA NA RIZIK
ZA NASTANAK RECIDIVA I UKUPNO REŽIVLJAVANJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2014

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Zoran Andrić

**PREDICTIVE VALUE OF DEMOGRAPHIC AND
CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS, WHO
HAD RADICAL SURGERY BECAUSE OF GASTRIC
CANCER, ON RISK FOR DISEASE RECIDIVISM AND
OVERALL SURVIVAL**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

MENTOR

Prof. dr Tomislav Randjelovic

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Doc. dr Darija Kisić- Tepavčević, epidemiolog- MF Beograd
2. Prof. dr Petar Svorcan, gastroenterolog- MF Beograd
3. Prof. dr Svetozar Sečen , hirurg-MF Novi Sad

DATUM ODBRANE:

Posveta,

*Ovaj doktorski rad posvećujem mojoj voljenoj deci **Ivoni** , **Marku i Gojku**, kao i supruzi **Eleni** koji su imali razumevanje za moje odsustvovanje tokom dugogodišnjeg rada na klinici i tokom izrade ovog opsežnog zaveštanja.*

HVALA

*Zahvaljujem se svom mentoru **Prof. dr sci. med. Tomislavu Randeloviću** na savetima, znanju, razumevanju, angažovanju i nesebičnoj podršci tokom pisanja i izrade rada.*

*Duboko sam zahvalan svim saradnicima koji su se angažovali i nesebično mi pomagali u svim fazama izrade rada, posebno **doc. dr Dariji Kisić –Tepavčević***

*kolegama i medicinskim sestrama sa odeljenja **medikalne onkologije KBC Bežanijska Kosa-Beograd***

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	7
2. UVOD	11
a. Epidemiologija	11
b. Etiologija.....	17
c. Helicobacter pylori i karcinom želuca	23
d. Patogeneza karcinoma želuca	31
e. Dijagnostikovanje karcinoma želuca	35
f. Kliničke i histopatološke karakteristike karcinoma želuca	40
g. Lečenje karcinoma želuca	50
i. Hiruško lečenje karcinoma želuca	52
ii. Adjuvantna hemioterapija	59
iii. Adjuvantna hemioradioterapija.....	62
iv. Palijativna hemioterapija	63
v. Monohemioterapija u lečenju odmaklog karcinoma želuca.....	63
vi. HT versus suportivna terapija u lečenju odmaklog karcinoma želuca..	64
vii. Kombinovana HT u lečenju odmaklog i metastatskog ca želuca.....	65
viii. Novi lekovi u lečenju odmaklog i metastatskog karcinoma želuca....	69
ix. Nove strategije u lečenju karcinoma želuca.....	70
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	73
4. ISPITANICI I METODOLOGIJA.....	74
5. REZULTATI.....	77
6. DISKUSIJA.....	102
7. ZAKLJUČAK.....	110
8. LITERATURA.....	112
9. BIOGRAFIJA.....	138
10. IZJAVE.....	139

**PREDIKTIVNA VREDNOST DEMOGRAFSKIH I KLINIČKIH
KARAKTERISTIKA BOLESNIKA OPERERISANIH OD KARCINOMA
ŽELUCA NA RIZIK ZA NASTANAK RECIDIVA I UKUPNO REŽIVLJAVANJE**

Zoran Andrić

SAŽETAK

Uvod Karcinom želuca i dalje predstavlja jedan od najznačajnijih javno-zdravstvenih problema širom sveta. Radikalna operacija je i dalje jedini kurativni vid lečenja, ali petogodišnje preživljavanje kod operisanih bolesnika je i dalje je vrlo loše pre svega zbog loko-regionalnih recidiva. Više studija pokazalo je da postoperativna hemioterapija donosi korist u ukupnom preživljavanju u odnosu na bolesnike koji su samo operisani.

Cilj rada Cilj ove studije bio je da se analizira uticaj demografskih i kliničkih karakteristika kod pacijenata koji su imali kurativnu operaciju zbog karcinoma želuca, a koji su nakon operacije podeljeni u dve grupe, grupu koja je samo praćena i grupu koja je lečena adjuvantnom hemioterapijom po protokolu sa 5-fluorouracilom (5-FU).Navedena adjuvantna terapija je inače standard u Srbiji , a i u regionu jugoistočne Evrope

Metod rada U ovo ispitivanje uključeno 115 osoba koje boluju od karcinoma želuca. Kriterijumi za uključivanje bili su histopatološki potvrđen karcinom želuca i obavljena radikalna operacija (D2 totalna gastrektomija). Pacijenti su podeljeni u dve grupe: u grupi I bili su pacijenti koji su primali adjuvantnu hemioterapiju nakon operativnog lečenja. U

grupu II raspoređeni su pacijenti koji su bili bez adjuvantne hemioterapije nakon operacije.

Rezultati Interval bez bolesti (eng. disease free interval - DFI) za pacijente u grupi I bio je $35,1 \pm 18,8$ meseci, a ukupno preživljavanje (eng. overall survival - OS) bilo je $39,7 \pm 17,3$ meseci dok je DFI kod pacijenata u grupi II bilo $32,1 \pm 19,6$ meseci, a OS je bilo $38,1 \pm 17,1$ meseci. Nije nađena statistički značajna razlika za DFI ($z = 0,858$; $p > 0,05$) i OS između dve grupe pacijenata koje su upoređivane ($z = 0,480$; $p > 0,05$). ROC kriva (AUC 0,648; $p < 0,05$) pokazala je da je rizik za smrtni ishod veći od 70% kada postoje 3 pozitivna limfna čvora potvrđena od strane patologa

Zaključak Adjuvantna hemioterapija sa 5-Fu ne utiče značajno na ukupno preživljavanje i ne produžuje period bez bolesti. Naši rezultati ukazuju da postoji potreba za potentnijim protokolima adjuvantne hemioterapije ili za kombinovanom terapijom u svakodnevnoj onkološkoj praksi.

Ključne reči: Karcinom želuca, adjuvantna hemioterapija, preživljavanje, period bez bolesti

**PREDICTIVE VALUE OF DEMOGRAPHIC AND CLINICAL
CHARACTERISTICS OF PATIENTS, WHO HAD RADICAL SURGERY
BECAUSE OF GASTRIC CANCER, ON RISK FOR DISEASE RECIDIVISM
AND OVERALL SURVIVAL**

Zoran Andrić

ABSTRACT

Introduction Gastric cancer (GC) is even nowadays one of the most significant public health problem all over the world. Radical surgery is the only way for curative treatment but overall survival (OS) in patients who undergone surgery is still poor because of high rate of local and regional recidivism. Several studies showed that postoperative chemotherapy benefits to overall survival relative to patients who undergone surgery only.

Purpose The aim of the study was to evaluate effects of demographic and clinical characteristics in patients with gastric cancer who undergone curative surgery, after surgery they were divided into two groups. One group was just followed and another group was treated with adjuvant chemotherapy, applied protocol was one with 5-fluoruracil (5-FU). This adjuvant chemotherapy (ACT) treatment is standard used in Serbia, but also in region of Southeastern Europe.

Methods One hundred and fifteen patients with gastric cancer were enrolled in the study. Inclusion criteria were pathologically confirmed GC and curative resection (D2 total

gastrectomy). Patients were divided into two groups: one group was just followed and without ACT and another group was treated with adjuvant chemotherapy.

Results Disease free interval (DFI) for patients in group I was $35,1 \pm 18,8$ months and overall survival (OS) was $39,7 \pm 17,3$ months, for group II DFI was $32,1 \pm 19,6$ months and OS was $32,1 \pm 19,6$ months. There was no significant difference for DFI ($z = 0,858$; $p > 0,05$) and for OS ($z = 0,858$; $p > 0,05$) between two compared groups. ROC curve (AUC 0,648; $p < 0,05$) showed that risk for death is 70% higher when there are 3 positive lymph nodes confirmed by pathologist.

Conclusion Adjuvant chemotherapy with 5-FU does not improve significantly overall survival and does not prolong disease free interval. Our results are showing that there is need for more potent protocols of adjuvant chemotherapy or combined therapy in patients with GE in every day oncological practice.

Key words: gastric cancer, adjuvant chemotherapy, overall survival, disease free interval

UVOD

Karcinom želuca opisan je veoma davno, 3000 godina pre nove ere na zapisima na papirusima pomoću hijeroglifa u drevnom Egiptu. Prva velika statistička analiza incidencije karcinoma i mortaliteta (podaci prikupljeni u Veroni u Italiji u periodu od 1760 do 1839) pokazivali su da je karcinom želuca bio najčešći i najsmrtonosniji karcinom. I u današnje vreme ostao je jedna od najznačajnijih malignih bolesti sa značajnim razlikama u rasprostranjenosti, a u odnosu na geografska, etnička i socioekonomska obeležja.

Epidemiologija

Procenjuje se da se u svetu tokom 2012. godine pojavilo skoro milion novih slučajeva karcinoma želuca (952 000 slučajeva, 6,8% od ukupno svih maligniteta), što ovu bolest postavlja na peto mesto po učestalosti javljanja u svetu, a nalazi se po tom redosledu iza karcinom pluća, dojke, kolorektalnog karcinoma i prostate. Ovi epidemiološki podaci su bitno drugačiji u odnosu na prve procene iz 1975. godine kada je karcinom želuca bi na prvom mestu po učestalosti javljanja u odnosu na sve druge malignitete. Više od 70% slučajeva (brojem iskazano 677 000 slučajeva) javlja se u razvijenim zemljama (456 000 kod muškaraca, 221 000 kod žena), a polovina od ukupnog broja slučajeva javlja se u Istočnoj Aziji [1]. Japan ima najveću incidenciju adenokarcinoma želuca u svetu (69,2 novih slučajeva na 100 000 muškaraca i 28,6 nova slučaja na 100 000 žena, a slede ga Kina i Koreja. Najniža incidencija karcinoma želuca je u Severnoj Americi (<3,7 slučajeva na 100 000 stanovnika oba pola), zapadnoj Evropi, Australiji i Novom Zelandu [2]. Rezultati više različitih istraživanja pokazali su da

migracija stanovništva iz zemalja sa visokom stopom incidencije u zemlje sa niskom stopom incidencije KŽ smanjuje rizik za nastanak ovog oboljenja. Ovi nalazi sugerišu na predominantnu ulogu faktora sredine u etiologiji KŽ [3,4].

Karcinom želuca je treći vodeći uzrok smrti usled malignog oboljenja kod ova pola širom sveta (723 000 smrtnih ishoda, 8,8% od ukupnog broja smrtnih ishoda). Učestalost stopa mortaliteta od ovog malignog oboljenja varira od zemlje do zemlje. Najveća procenjena stopa mortaliteta je u Istočnoj Aziji (24 na 100 000 kod muškaraca, 9,8 na 100 000 kod osoba ženskog pola), a najniža je u Severnoj Americi (2,8 na 100 000 kod muškaraca i 1,5 na 100 000 kod žena). Visoke stope mortaliteta takođe su prisutne kod oba pola u Centralnoj i Istočnoj Evropi, kao i u Centralnoj i Južnoj Americi [1].

U poslednjih 30 godina stopa incidencije KŽ u SAD-u je smanjena za oko 20%, ali su stope mortaliteta KŽ povećane za oko 30% (4). Iako nisu poznati razlozi opadanja stope incidencije ovog oboljenja, rezultati istraživanja koja su se bavila ovom tematikom ukazuju na moguću povezanost sa promenama u načinu ishrane i čuvanju sirove i termički obrađene hrane [5].

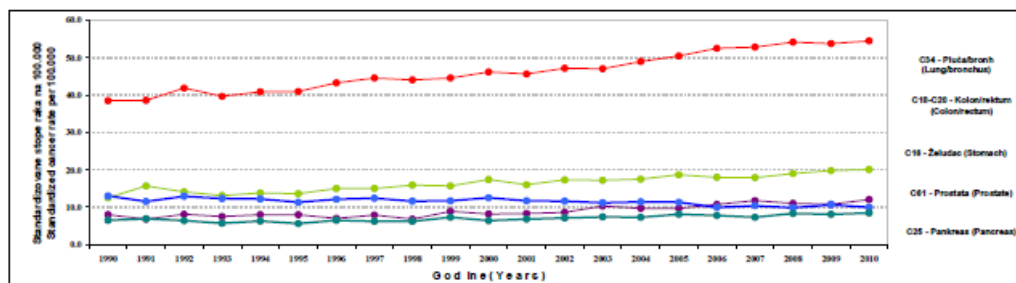
Epidemiološka istraživanja otkrila su razlike u incidenciji i mortalitetu karcinoma želuca s obzirom na dob, pol, anatomsku lokalizaciju, rasno i geografsko poreklo, socioekonomski status, prehrambene i štetne navike, izloženost infekciji s *Helicobacter pylori* i drugim činiocima rizika. Karcinom želuca se retko javlja pre 40-te godine života, nakon čega se incidencija povećava te se maksimum javljanja ispoljava u 7-oj i 8-oj deceniji života za oba pola (6). Naime, karcinom želuca češće se javlja u muškaraca (omjer incidencije muškarci : žene = 2:1 u populaciji visokog rizika, odnosno 3:2 u

populaciji niskog rizika). (7,8,). Postoje rasne razlike pa je tako u SAD-u registrovano da je incidencija karcinoma želuca kod stanovništva bele rase dvostruko manja u odnosu na ostalu populaciju.

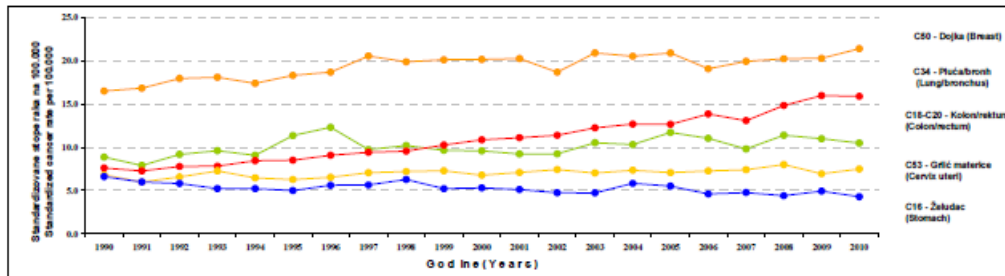
Prema podacima registra za rak, u centralnoj Srbiji se godišnje dijagnostikuje oko 1000 novobolelih od KŽ. U toku 2008. godine, stopa incidencije ovog oboljenja u našoj zemlji bila je 12,5/100.00 u populaciji muškaraca i 5.7/100.000 u populaciji žena . U strukturi obolevanja od svih malignih tumora u Centralnoj Srbiji KŽ je bio na petom mestu kod muškaraca i na sedmom mestu kod žena. Analiza stopa mortaliteta od KŽ u istom periodu pokazala je da se ovaj malignom nalazio na trećem mestu u populaciji muškaraca (posle karcinoma pluća i kolorektalnog karcinoma) i petom u populaciji žena (posle karcinoma dojke, pluća, kolorektuma i grlića materice) [6].

Stope mortaliteta vodećih lokalizacija raka na 100 000 stanovnika u Centralnoj Srbiji prikazane su u sledećim grafikonima.

Slika 1. Standardizovane stope mortaliteta od vodećih lokalizacija raka na 100.000 stanovnika, muškarci, centralna Srbija, 1990-2010. god.



Slika 2. Standardizovane stope mortaliteta od vodećih lokalizacija raka na 100.000 stanovnika, žene, centralna Srbija, 1990 - 2010.god.



Značajno je osvrnuti se na dinamiku promene incidencije i mortaliteta karcinoma želuca kroz vreme. Karcinom želuca bio je vodeći uzrok smrti od zloćudne bolesti početkom 20. veka, međutim iz nepoznatih razloga incidencija se konstantno smanjivala od 1930. godine. U svetu postoje značajne razlike u incidenciji, prevalenciji i stopi mortaliteta, međutim od 1950-ih godina i u svetskim razmerima se incidencija karcinoma želuca i stopa mortaliteta progresivno smanjuje kako u područjima s visokom tako i u područjima s niskom incidencijom bolesti, a posebno u razvijenim zemljama (10, 11). Ova pojava objašnjava se poboljšanjem životnih uslova i promenama prehrambenih navika pre nego time da je u pitanju rezultat samog lečenja bolesti.

Značajne svetske varijacije u incidenciji karcinoma želuca navode na pretpostavku o velikom uticaju faktora okoline njegov nastanak. Kao što je već spomenuto, u slučaju migracije stanovnika iz zemlje sa visokom incidencijom (kao što je Japan) u zemlju sa nižom incidencijom (kao što je Severna Amerika) dolazi do smanjivanja rizika za nastanak karcinoma želuca (4). Ovi podaci ukazuju da delovanje

faktora okoline, način ishrane i kulturni obrasci u ranijim godinama života imaju najverovatnije dosta značajnu ulogu u patogenezi karcinoma želuca. Epidemiološke studije pokazale su razlike ne samo u odnosu na starost, pol, geografskom poreklu već i prema anatomskoj lokalizaciji tumora kao i histološkim tipovima karcinoma. Poznato je da se incidencija i mortalitet karcinoma proksimalnog dela želuca i kardije te incidencija karcinoma distalnog želuca razlikuju. Ova dva anatomski podtipa karcinoma želuca imaju različitu epidemiologiju, a izgleda i patogenezu, ali još uvek nije razjašnjen uzrok ovih razlika, Naime, iako se ukupna incidencija karcinoma želuca smanjuje, incidencija karcinoma proksimalnog dela želuca i kardije je u porastu od 1970-ih godina, posebno kod stanovništva muškog pola u razvijenim zapadnim zemljama, za razliku od karcinoma distalnog dijela želuca čija je incidencija u padu (12-16). Proksimalni karcinom želuca (koji ima težu prognozu) sličan je adenokarcinomu ezofagusa. Karcinomi kardije želuca učestaliji su 5 puta kod muškaraca u odnosu na žene, a dva puta su učestaliji kod bijelaca (17). Karcinomi kardije imaju značajno lošiju prognozu kada se porede sa karcinomima distalnog dela želuca, sa lošijim 5-godišnjim preživljavanjem (3).

Takođe, postoje razlike u incidenciji i stopi mortaliteta u odnosu na histopatološki tip karcinoma želuca. I danas se koristi klasifikacija iz 60-ih godina prošlog veka po kojoj se karcinom želuca prema patohistološkim karakteristikama deli na intestinalni (dobro diferentovani) koji je zastupljen u 50% slučajeva, difuzni (nediferentovani) koji se javlja u 33% slučajeva te mešani ili neklasifikovani tip koji se registruje u 17% slučajeva. Intestinalni tip češći je kod muškaraca, crnaca i u starijoj populaciji, dok je difuzni tip jednako zastupljen kod oba pola, a češće se javlja kod mlađih osoba (18). Intestinalni tip

dominira u područjima visokog rizika, kao što je Istočna Azija, Istočna Evropa, Centralna i Južna Amerika. Difuzni tip ima ujednačenu geografsku distribuciju (19,20). Smatra se da je do smanjivanja incidencije karcinoma želuca došlo zbog smanjivanja incidencije intestinalnog podtipa karcinoma korpusa želuca i to u obe populacije, odnosno i u grupi visokorizičnih i u grupi niskorizičnih (20). Sa druge strane incidencija difuznog podtipa, posebno sa ćelijama pečatnjaka, povećavala u većini nisko rizičnih populacija (gde danas dominira difuzni podtip), pa čak i u nekih visoko rizičnih populacija (21). Karcinom kardije uglavnom je difuznog tipa dok je distalni karcinom želuca uglavnom intestinalnog tipa. Većina karcinoma želuca u pacijenata starijih od 40 godina intestinalnog su podtipa, dok je agresivniji difuzni podtip češći u mlađih pacijenta (22, 23).

U većini zemalja sveta, pored incidencije u višedecenijskom padu je i stopa mortaliteta karcinoma želuca (24). Ukupno gledano, u zemljama s većom incidencijom stopa preživljavanja veća je u odnosu na zemlje s manjom incidencijom (25). Ovakva situacija može se objasniti razlikom u lokalizaciji tumora u želucu. Također, nisu zanemarljivi skrining programi u područjima visokog koji dovode do ranijeg otkrivanja karcinoma želuca, a samim tim i efikasnijeg lečenja što na kraju ima rezultat u vidu ukupno manjeg mortaliteta. U Japanu gde se sprovodi skrining program, i karcinom se otkriva u ranim stadijumima, stopa mortaliteta pala je za više od pola u odnosu na rane 70-te godine prošlog veka (5). Nasuprot tome, u SAD-u se malo karcinoma želuca otkriva u ranom stadiju, što daje 5. godišnje preživljavanje od manje od 20 % (26-28). Slična situacija je i u zapadnim evropskim zemljama u kojima je stopa 5. godišnjeg preživljavanja kreće od 10% do 20% (25).

Etiologija

Epidemiološki podaci i njihovi dinamički trendovi ukazuju da je etiopatogeneza karcinoma želuca najverovatnije multifaktorijalna i pretpostavlja kombinaciju dejstva faktora rizika iz spoljne sredine i postojanje genetske predispozicije. S obzirom da je incidencija pojave ovog karcinoma u određenoj državi obrnuto proporcionalna stepenu njenog socioekonomskog razvoja (to se ne odnosi samo na Japan) jasno je da mnogo različitih faktora spoljašnje sredine, pod kojim se podrazumeva način ishrane, izloženost zagađenju, zanimanje i drugi socijalni i ekonomski faktori, imaju svoju ulogu u genezi karcinoma želuca. Na nastanak i razvoj karcinoma želuca takođe je utiče porodična anamneza, infekcija sa bakterijom *Helicobacter pylori*, postojanje adenomatoznog polipa u želucu koji je veći od 2 cm, postojanje hroničnog atrofijskog gastritisa ili pereniciozne anemije.

Više različitih studija pokazalo je jasnu povezanost određenih navika u ishrani sa etiologijom karcinoma želuca. Naime, unos veće količine kuhinjske soli, usoljene hrane i hrane sa velikom količinom soli povezana je sa većom incidencijom karcinoma želuca. So verovatno deluje kao promotor tako što direktno oštećuje mukozu želuca i posledično izaziva proliferaciju epitela i povećava incidenciju endogenih mutacija. osim toga, unos soli indukuje hipergastrinemiju koja vodi do mogućeg gubitka parijetalnih ćelija i progresije ka karcinom želuca. Ograničenje unosa soli i usoljene hrane je praktična strategija za prevenciju karcinoma želuca (29). Nađena je koleracija između unosa soli i infekcije sa *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) te je moguće da ova dva faktora sinergistički deluju u promociji razvoja karcinoma želuca. Takođe, u Hisajama studiji pokazano je da

je so kontributivni faktor rizika sa drugim faktorima rizika za nastajanje predisponirajućeg stanja za nastanak karcinoma želuca - atrofičnog gastritis (30).

Konzervisana i obrađena suhomesnata hrana takođe se dovode u vezu sa nastankom karcinoma želuca. Ove vrste hrane su izvor soli, nitrita i nitrozamina. Nitrozamini su kancerogeni i toksični spojevi koji mogu nastati u mesu i mesnim proizvodima kao produkt reakcije nitrita s proteinima mesa, nakon što se mesu ili mesnim proizvodima dodaju nitriti, odnosno nitrati kao konzervansi. Do sada je jasno utvrđena njihova veza sa nastankom mnogih vrsta karcinoma kod preko 40 životinjskih vrsta (31). Agensi koji potpomažu proces nitrozacije se prekomerno produkuju u uslovim hronične inflamacije koja je jedna od prethodnih stanja u procesu prekancerogeneze. Takođe je sugerisano da efekat soli na inflamaciju sluzokože želuca može biti jači ako su prisutni nitrozamini (32). Doduše, postoji i nekoliko studija koju ovo vezu nisu dokazale.

Što se tiče unosa mesa – sirovog ili obrađenog - u četiri kohortne studije istraživalo se da li postoji povezanost povećane pojave karcinoma želuca i konzumiranja mesa. U tri gore spomenute studije ova veza nije utvrđena (33, 34, 35), dok je u jednoj studija nađena slaba, nesignifikantna povezanost (36). Ponuđeno je nekoliko mehanizama kojim bi se objasnilo moguća uzročno posledična veza između konzumiranja mesa i rizika od nastanka karcinoma. Po jednoj varijanti u pitanju su potencijalni efekt visokih nivo hema u crvenom mesu, masti i proteina, nitrita i nitrozamina i soli, kao i heterocikličnih amnina i policikličnih aromatičnih hidrokarbonata.

Konzumiranje alkohola i pušenje cigareta takođe se često spominju kao faktori kancerogeneze što je ispitivano kroz više studija i utvrđeno da je pušenje cigareta

udruženo sa rizikom za nastanak i skvamoznog i adenokarcinoma želuca, dok je alkohol povezan s karcinomom skvamoznih ćelija jednjaka, a veza sa karcinomom želuca nije utvrđena (37). Više različitih studija pokazalo je da je pušenje direktno povezano sa povećanim rizikom od nastanka karcinoma želuca (38, 39). Meta analiza iz devedesetih godina prošlog veka pokazala je povećanje rizika od 44% kod osoba koje trenutno puše, ali kod bivših pušača (40). U drugoj, još sveobuhvatnijoj meta analizi iz 2007. godine pokazan je povećan rizik za nastanak karcinoma želuca od 60% kod muškaraca i od 20% kod žena (41). U još jednoj kontrolnoj populacionoj studiji rezultati su bili da izloženost pušenju, bilo kad tokom života pacijenta, povećava rizik za 18% za nastanak karcinoma želuca koji ne zahvata kardiju i za 44% za nastanak karcinoma želuca kojim je zahvaćena kardija (42).

Nije dokazano da je upotreba alkohola povezana sa nastankom karcinoma želuca (43). Međutim, nađeno je da je alkohol faktor rizika za progresiju bolesti i da nepovoljni efekat alkohola i pušenja, u kombinaciji, povećava rizik za 5 puta za nastanak karcinoma želuca koji ne zahvata kardiju (44, 43). Sa druge strane smanjenje incidencije karcinoma želuca u svetskim razmerama pokazuje da su određena dostignuća savremenog društva imala ulogu u tom smanjenju. Danas vlada mišljenje da je u pitanju povećana potrošnja hrane koja se obrađuje i čuva na niskim temperaturama, odnosno hlađenjem i smrzavanjem. Tako je izbegnuto stvaranje kancerogena koji nastaju delimičnim truljenjem i raspadom hrane koje se neizbežno događa prilikom obrade hrane na visokim temperaturama. Sa druge strane izbegavaju se spoljašnji kancerogeni koji se hrani pridodaju zbog samog tehničkog procesa obrade i čuvanja hrane na drugi način.

Takođe je dokazana protektivna uloga dijeta sa visokim sadržajem svežeg povrća i voća (45,46,47,48). Kod populacije koja uzima velike količine voća i povrća pokazano je smanjenje rizika nastanka karcinoma želuca za 30-50%. I askorbinska kiselina i beta karoten koji se nalaze u svežem voću i povrću djeluju kao antioksidansi. Kalcijum, vitamin A i vitamin C smatraju se protektivnim faktorima za želučane sluznicu jer mogu sprečiti konverziju nitrita u kancerogene N–nitrozamine (49). Jedno istraživanje, u kome je ispitivana visokorizična populacija pokazala je da efikasno lečenje *Helicobacter pylori* infekcije i dodavanje dijetetskih suplemenata u vidu antioksidantnih mikronutrijenasa može da utiče na prekancerozni proces, najviše tako što se povećava stepen regresije prekancerskih lezija i da je takva strategija efikasna u prevenciji nastanka karcinoma želuca (50).

Još jedan faktor rizika koji je identifikovan kao moguć kofaktor u kanecrogenezi karcinoma jeste gojaznost. Kod gojaznih pacijenta povećan je rizik za nastanak karcinoma želuca koji zahvata kardiju (51, 52). Velika, prospektiva, kohortna studija pokazala je da povećan rizik za nastanak karcinoma želuca koji zahvata kardiju zavisi od indeksa telesne mase (eng. body mass index – BMI) u populaciji osoba sa prekomernom težinom i kod gojaznih ispitanika (52).

Sa druge strane, jedan od mogućih protektivnih faktora je upotreba aspirina ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova što je pokazano u jednoj studiji čiji rezultati govore da je upotreba ovih lekova povezana sa smanjenjem rizika za nastanak nekardijalnog adenokarcinoma želuca za 50% (53).

Iako je većina karcinoma želuca sporadična, oko 8% do 10% sadrži naslednu

komponentu (54). Tako se karcinom želuca češće javlja u porodicama sa mutacijom određenih gena. Više različitih gena koji povećavaju rizik za nastanak karcinoma želuca, a među njima su MCC, APC i p53 tumor supresivni geni, koji su identifikovani i visokom procentu kod osoba koje boluju od karcinoma želuca (55). U nekoliko studija identifikovan je molekul E-kadherin, kalcijum zavistan adhezioni molekul koji je odgovoran za ćelijsko vezivanje dve susedne ćelije, kao važna komponenta u kaskadi karcinogeneze karcinoma želuca (56-58). Genetska predispozicija podrazumeva hereditarnu transmisiju mutiranog CDH1 alela sa jednom tačkastom mutacijom. Ako postoji i stečena mutacija drugog alela u genu za E-kadherin onda gubitak sposobnosti međućelijske adhezije dovodi do povećane intracelularne propustljivosti (59). Kod porodica za karcinomom želuca identifikovano je više različitih mutacija u ovom domenu (60). Takođe, više sindroma povezano je sa učestalijom pojavom karcinoma želuca. Većina sindroma podrazumeva postojanje gastrointestinalnog polipa i povećan je rizik za nastanak karcinoma i na drugim mestima u gastrointestinalnom traktu. Najviše prezentovana u ovom smislu je familijarna adenomatozna polipoza (FAP) i Krovdenova bolest. Genetski defekt kod FAP-a lociran je na APC genu koji je uključen u Wnt tumorski signalni put. Ovaj gen je lociran na hromozomu 5q i uključen je u razvoj različitih tipova tumora, što podrazumeva karcinom želuca i kolona (61). Karcinom želuca može se razviti i kod sindroma naslednog nepolipoznog karcinoma kolona (HNPCC) kao i kod Peutz-Jegers sindroma (62).

Polipi želuca se obično nalaze kao slučajan nalaz prilikom endoskopije u 2-3% slučajeva. Polipi fundusnih žlezda čine 47% svih polipa želuca te ne pokazuju maligni

potencijal. Tipično se prezentuju kao multiple sesilne lezije veličine 2-3 mm u korpusu i fundusu, najčešće u zdravoj sluznici želuca. Većina slučajeva je sporadična, ali se može javiti u 53% pacijenata sa obiteljskom adenomatoznom polipozom, tj. Gardnerovim sindromom. Iako polipi sami za sebe nisu neoplastični, retrospektivne studije su pokazale prisustvo kolorektalnih neoplazija u do 60% pacijenata sa polipima fundusnih žlijezda. Hiperplastični polipi su među najčešćim polipima i čine 28-75% svih polipa želuca. Lezije su tipično manje od 1,5 cm te nastaju na podlozi hroničnog atrofičnog gastritisa u 40-75% slučajeva. Najčešće hronični atrofični gastritis jest sekundaran infekciji HP čija eradikacija može dovesti do regresije polipa. Hiperplastični polipi se povremeno se mogu razviti u displastične promene. Pravi adenokarcinom se nalazi u 2% hiperplastičnih polipa tako da kada se pronađu mora da se uradi endoskopska polipektomija u svrhu histološkog pregleda. Neoplastična transformacija hiperplastičnog polipa je verovatnija kada je polip veći od 1 cm, pendikularan, ako je nađen nakon gastrektomije i ako istovremeno postoji i neka druga neoplastična lezija (63). Adenomatozni polipi pokazuju određeni rizik malignosti. Čine 10% svih polipa želuca, te su najčešće antralni, sesilni, pojedinačni te erodirani. Adenomi se mogu prezentovati kao tubularni, tubulovilozni ili vilozni. Adenokarcinom želuca se može naći u 21% slučajeva sa povećanim rizikom kod većih polipa vilozne građe. Polipi veći od 4 cm u promeru mogu sadržavati karcinom u 40% slučajeva. Fokalni karcinomi pronađeni su u 6% ravnih tubularnih adenoma te u 33% viloznih i tubuloviloznih adenoma. Nadalje, prisustvo adenoma želuca je pokazatelj povećanog rizika za stvaranje adenokarcinoma u drugim delovima želuca (64).

Između 5% i 10% slučajeva karcinoma želuca povezano je s infekcijom Epstein-Barr virusom (EBV). Kod ovih karcinoma, virusna komponenta remeti DNK i dešava se metilacija DNA promotorske regije različitih gena što smanjuje njihovu ekspresiju i time vodi nastanku tumora. U barem nekoliko slučajeva opisano je sprečavanje ekspresije E-kadherin gena putem metilacije promotora. Karcinomi povezani sa EBV imaju posebna kliničkopatološka obeležja što podrazumeva predominaciju kod muškaraca, lokalizaciju na kardiji želuca, limfocitnu infiltraciju, difuzni tip histologije te moguće povoljniju prognozu (45, 46).

Kao drugi faktori rizika za nastanak karcinoma želuca prepoznati su ranija resekcija želuca gde je u osnovi uzroka najverovatnije bilijarni refluks i hronična upala sluzokože te uz to aktivirani mehanizmi postoperativne reparacije i inflamacije. Prema dostupnim podacima ovaj rizik je povećan kod pacijenata koji su operisani zbog čira na želucu u odnosu na one operisane zbog čira na dvanaestopalačnom crevu mada su podaci o realnom riziku ipak nedovoljni (67).

Helicobacter pylori i karcinom želuca

Kao jedan od glavnih etioloških činioca za nastanak karcinoma želuca, što je prepoznato pre nekoliko decenija, istražuje se infekcija sa bakterijom *Helicobacter pylori* (68). Međutim, samostalno postojanje ove infekcije nije dovoljno za razvoj karcinoma i zato je i dalje predmet različitih ispitivanja. Već su prikupljeni značajni dokazi iz ekoloških, kohortnih i drugih studija čiji rezultati sugerišu da je moguć povećan rizik za nastanak karcinoma želuca kod istovremenog postojanja ove infekcije i povećanog unosa

tradicionalnih solju konzervisanih jela i soli uopšte, kao i crvenog mesa, a sa druge strane smanjenog unosa voća i povrća.

Godine 1994. Agencija za istraživanje raka i Svetska zdravstvena organizacija označile su bakteriju *Helicobacter pylori* kao kancerogen tip I kod ljudi, mada tačan mehanizam koji dovodi do nastanka karcinoma još uvek nije jasno utvrđen (69). Epidemiološki podaci govore da je preko 90% karcinoma želuca povezano sa *Helicobacter pylori* (HP) infekcijom.

HP je spiralno oblikovana, mikroaerofilna, gram–negativna bakterija dimenzija 3,5x0,5 mikrona. Infekcija s HP najčešća je hronična bakterijska infekcija u ljudi (50% svetske populacije je inficirano) (70,71). HP uzrokuje aktivni kronični gastritis u svih zaraženih pacijenata, a klinički značajne bolesti želučani i duodenalni ulkusi, MALT limfomi i karcinom želuca predstavljaju krajnji rezultat infekcije u 20% inficiranih (72-75). Zemlje sa visokom stopom karcinoma želuca tipično imaju visoku prevalenciju infekcije sa HP, te smanjivanje prevalencije HP u razvijenim zemljama prati smanjivanje incidencije karcinoma želuca (76). Izuzetak je Afrika gdje je infekcija s HP česta, dok je pojava karcinoma želuca i dalje retka.

Tačan put prenosa infekcije nije definitivno potvrđen, ali se pretpostavlja da se inficiranje sa HP najverovatnije dešava u detinjstvu. Epidemiološke studije pokazale su da izlaganje hrane kontaminiranoj vodi ili tlu može da poveća rizik za nastanak *H. pylori* infekcije što sugeriše da je najverovatniji put prenosa je transmisija sa osobe na osobu i to fekoralnim putem, oralno oralnim ili gastrooralnim putem (77). Prevalencija je blisko povezana sa socioekonomskim faktorima kao što su prenaseljenost i loši sanitarni uslovi

života (78-82). Shodno tome, poboljšanje higijenskih uslova i uslova života uopšte važni su faktori koji mogu da se unaprede i da se tako smanji prevalencija infekcije (83). Više od 50% svetske populacije inficirano je sa H. pylori i prevalencija infekcije u zemljama u razvoju je veća od 80% kod odraslih starijih od 50 godina. Inficirani pojedinci obično se zaraze pre 10. godine života i odrastu sa prisutnom infekcijom (84). Internacionalna agencija za istraživanje raka (eng. International Agency for Research on Cancer – IARC) procenjuje da je oko 36% karcinoma želuca u razvijenim zemljama i 47% slučajeva u zemljama u razvoju povezano sa infekcijom sa H. pylori (85). Procenjuje se da je oko 65 do 80% svih karcinoma želuca, izuzev karcinoma kardije, uzrokovano infekcijom s HP (86-89). Međutim, poznato je da samo 1% zaraženih razvija karcinom želuca (90). Po otkriću povezanosti infekcije s HP i karcinoma želuca usledile su brojne kliničke studije. Rezultati različitih studija o reverzibilnosti atrofije i/ili intestinalne metaplazije nakon eradikacije ove infekcije nisu usklađeni. Većina autora pokazuje reverzibilnost atrofije, ali ne i intestinalne metaplazije (91-93). Jedna od značajnijih je i ona u kojoj su Fukase i saradnici u prospektivnoj, randomiziranoj, placebo kontrolisanom studiji sa 272 pacijenta u svakoj grupi pokazali značajno smanjenje rizika od razvoja metahronog karcinoma želuca nakon eradikacije H. pylori (94). Studija je iz etičkih razloga prekinuta, a na osnovu dobijenih rezultata Japansko društvo za istraživanje H. pylori infekcije promenilo je preporuke za lečenje ove infekcije te je sada eradikacija preporučena za sve inficirane pacijente (95). Verovatno najjači dokazi o ovoj povezanosti dolaze iz prospektivne studije u kojoj je učestvovalo 1526 pacijenta iz Japana kod kojih se karcinom želuca razvio u 2,9% inficiranih, dok se kod nijednog neinficiranog ispitanika

nije razvio karcinom želuca (96). Više studija pokazalo je da je H. pylory povezan jednako i sa intestinalnim i sa difuznim tipom karcinoma želuca, a epidemiološke studije pokazuju da je infekcija s H. pylory više povezana sa distalnim, a manje s proksimalnim tipom karcinoma želuca (97- 99). U razvijenim zemljama, opadanje incidencije infekcije H. pylory i incidencije karcinoma koji ne zahvata kardiju dijametralno je suprotno brzom povećanju incidencije karcinoma kardije. Druge studije pokazale su značajnu obrnuto proporcionalnu povezanost između infekcije, posebno CagA+ sojevima i razvojem karcinoma kardije i jednjaka (100, 101). U zapadnim zemljama gde opada prevalencija sa H.pylory, incidencija GERB-a (gastroezofagealna refluksna bolest) i njegovih sekvela se povećava. Studije su pokazale da jaki atrofični gastritis i smanjena produkcija želučane kiseline povezana sa infekcijom s H. pylory značajno smanjuje rizik od nastanka GERB-a (102-105). Međutim, nedavne studije nisu sa sigurnošću dokazale da eradikacija H. pylory povećava rizik nastanka ezofagitisa i karcinoma kardije (106-113). Tako protektivni učinak H. pylory protiv karcinoma kardije ostaje pitanje za diskusiju.

Infekcija s H. pylory povezana je s raznim kliničkim entitetima, a uvek uzrokuje upalu želučane sluznice, odnosno gastritisa. Tip i intenzitet gastritisa određuje kliničku manifestaciju bolesti. Ukupna prevalencija H. pylory infekcije je 28,7% kod superficijalnog gastritisa, 57, 7% kod erozivnog gastritisa, 80,8% kod ulkusa i 52,4% kod ranog karcinoma želuca (114). Kada dođe do infekcije sa ovim organizmom i kada bakterija prođe kroz sloj mukoze razvija se zapaljenski odgovor okolnih tkiva i ćelija (115). Dolazi do oštećenja tkiva i patohistološki se može verifikovati postojanje aktivnog i hroničnog gastritisa

Hronični gastritis povezan sa infekcijom *H. pylori* ima dva dominantna obrasca lokalizacije koji imaju različite kliničke prezentacije:

- Predominantno antralni gastritis – karakteriše ga upala i u većini slučajeva je ograničena na antrum: pacijenti sa peptičnim ulkusom obično imaju ovaj tip gastritisa
- Multifokalni atrofični gastritis – ovaj tip gastritisa karakteriše zahvatanje korpusa i antruma želuca sa progresivnim razvojem atrofije želuca (gubitak želučanih žlezda) i pojavom epitela intestinalnog tipa, tj. intestinalne metaplazije. Ovaj tip gastritisa javlja se kod pacijenta koji boluju od karcinoma želuca i ulkusa želuca

Većina osoba koja je inficirana sa *H. pylori* ne razvijaju značajnije kliničke komplikacije već su nosioci sa asimptomatskim hroničnim gastritisom. Kod nekih pojedinaca sa dodatnim faktorima rizika može da se razvije peptični ulkus, MALT limfom i adenokarcinom želuca. Kao što je rečeno, većina zaraženih ostaje asimptomatska bez ikakvih kliničkih posledica. Kofaktori koji dovode do povećanog rizika od razvoja karcinoma kod zaraženih podrumevaju same osobine bakterije, ko što je faktor virulencije, zatim proinflamatorne faktore domaćina i faktore okoline. Jedan od prvih nađenih faktora virulencije jeste unipolarna flagela koja bakteriji omogućava brzo prodiranje iz lumena želuca u mukozu koja na taj način izbegava okolinu u kojoj je nizak pH (116, 117). Takođe, *H. pylori* produkuje različite enzime, kao što je ureaza, koji joj pomažu da održi neutralan pH u mikrookolišu lumena želuca. Međutim, glavne faktore

virulencije kodira grupa gena *cag* (PAI) (od eng. *cytotoxin-associated gene pathogenicity island*), a to su faktori virulencije kao što su CagA protein, VacA (od eng. *vacuolating toxin A*), BabA (od eng. *blood group antigen-binding adhesin*), OipA (od eng. *outer inflammatory protein*) te IceA (od eng. *induced by contact with epithelium*) (118,119). Vjerojatno je najvažniji faktor virulencije upravo CagA i već je poznato da je rizik za razvoj i nastanak karcinoma i peptičnih ulkusa veći kod postojanja infekcije sa *H. pylori* koja je CagA+ (121, 122). U zapadnim zemljama oko 60% *H. pylori* čini CagA + soj, a u Japanu pozitivan CagA+ je zastupljen u skoro 100% slučajeva (120-122). Čelije želučanog epitela prepoznaju CagA kao signalnu molekulu, a krajnji rezultat njenog signalnog puta (pomoću MAP kinaze) je abnormalna ćelijska proliferacija i pomeranje epitelnih stanica želuca (123-125). U sledećim koracima dolazi do pucanja međućelijskih veza zbog interakcije sa receptorom za hepatocitni faktor rasta i E- kadherinom (što narušava E cadherin /beta-katenin kompleks) (126,127). Ove interakcije dovode do gubitka ćelijskih veza i polariteta što vodi indukciji proinflamatornog i mitogenog odgovora što može imati važnu ulogu u karcinogenezi. U daljem toku ovog procesa dešava se i transkripcija gena uključenih u intestinalnu diferencijaciju kao što su *cdx1* i *muc2* mucinske geni koji uzrokuju transdiferencijaciju od želučanih prema intestinalnim epitelnim ćelijama (128). *H. pylori* Cag A + sojevi stimulišu epitelne stanice želuca na ekspresiju i oslobađanje velikih količina proinflamatornih citokina kao što su interleukin-8 (IL-8) kako *in vivo* tako i *in vitro* (129, 130). Međutim, infekcija sa CagA – sojevima takođe je predisponirajući faktor za nastanak karcinoma, ali u manjoj meri u odnosu na pozitivne sojeve (131).

Još jedan faktor virulencije koji je prisutan u svih sojeva HP je i *vacA* (eng. *vacuolating cytotoxin gene*) koji kodira vakuolizirajući citotoksin A (132-134). Ovaj citotoksin ima višestruke učinke na epitelne ćelije što rezultira indukcijom nastanka vakuola u ćelijskoj membrani ćelija želučanog epitela, nastaje oštećenje ćelije i povećanju permeabilnosti ćelijskog zida i najverovatnije stimulacije apoptoze. Nadalje, *VacA* je povezan sa promenama arhitekture citoskeleta kroz modifikaciju gena i oštećenja gena ćelijskog ciklusa (134, 135).

OipA (od eng. *outer membrane inflammatory protein*) je membranski protein HP koji je, kada je izražen zajedno sa *CagA*, povezan sa pojačanim upalnim odgovorom u želučanoj sluznici (136, 137). Za virulenciju bakterije neophodna je adherencija za ćeliju domaćina te adherencija bakterije HP za sluznicu želuca uključuje specifične bakterijske adhezine i receptore domaćina u koje spadaju fukozilirani antigeni ABO krvnih grupa te Lewis b antigen (138-140). *BabA* (eng. *blood group antigens binding adhesin*) je protein na membrani HP koji veže Lewis b antigen, ABO antigene i sialyl-Lewis x/a antigene (141). Tkiva koja ne posjeduju antigen Lewis b ne mogu vezati bakteriju HP. Ovaj nalaz ukazuje da dejstvo HP može biti smanjen kod pacijenata s krvnim grupama A i B u poređenju sa pacijentima krvne grupe 0. PCR –om su analizirani geni virulencije HP i pokazano je da varijante koje koeksprimiraju *CagA*, *VacAs1* i *babA* gene (trostruko pozitivni sojevi) značajno pogoršavaju upalu te mogu biti povezani sa duodenalnim ulkusom i karcinomom želuca u zemljama Zapada (142).

Faktori domaćina povezani s povećanim rizikom za nastanak i razvoj karcinoma želuca podrazumevaju polimorfizam gena koji vodi visokoj ekspresiji proinflamatornog

citokina interleukin-1 β (143, 144). Time se povećava rizik od nastanka karcinoma želuca i njegovih prekursorskih lezija u prisutnosti HP infekcije u okviru koje se povećava njegov nivo. Genetski činioci koji utiču na ekspresiju IL-1možda određuju zašto neki pojedinci inficirani s HP razvijaju karcinom želuca za razliku od ostalih. HP značajno smanjuje bioraspoloživost vitamina C čime dolazi do oštećenja antioksidacijske sposobnosti sluznice. Takođe, nakon infekcije s HP dolazi do snažne aktivacije i nakupljanja neutrofila u želučanoj sluznici koji produkuju inducibilnu sintetazu azot oksida (eng. *inducible nitric oxide synthase*- iNOS) te se oslobađa azot oksid i reaktivni metaboliti kiseonika kao što su superoksid i hidroksilni joni koji oštećuju DNK što je praćeno mutacijom gena i posledičnom malignom transformacijom (139). Još jedan od faktora domaćina za koji se čini da ima učinak na razvoj karcinoma želuca u hroničnoj infekciji s HP je i gastrin, za koji se zna da stimuliše proliferaciju ćelija želučanog epitela i ćelija karcinoma (147). Hipergastrinemija koja prati razvoj karcinoma želuca u eksperimentalnih životinja bila je povezana sa jakom ekspresijom određenih faktora rasta, COX-2-prostaglandin sistemom i antiapoptotskim proteinima kao što su survivin i Bcl2 što dovodi do proliferacije mutiranih atrofičnih ćelija, jake angiogeneze i stvaranja karcinoma želuca (145,146). Osim gastrina, postoji još nekoliko drugih faktora rasta eksprimiranih u karcinogenezi podstaknutoj infekcijom HP u želucu. Opisana je povećana ekspresija gena u sluznici te oslobađanje u lumen EGF (eng. epidermal growth factor) i TGF- α (eng. transforming growth factor-alpha) kao i drugih faktora rasta u pacijenata koji boluju od karcinoma želuca inficiranih sa HP, a te promene se normaliziraju nakon eradikacije bakterije.

Patogeneza karcinoma želuca

Pretpostavlja se da adenokarcinom želuca nastaje kroz nekoliko stepeni procesa kancerogeneze. U njegovom nastanku verovatno postoji interakcija genetskih predispozicija, prehrambenih navika, infekcija i drugih faktora koji deluju iz okoline. Pretpostavlja se da se nasleđene ili stečene genetske komponente u ćelijskom supstratu ispoljavaju nakon što je došlo do delovanja faktora okoline koji su delovali tokom određenog vremenskog perioda. Prvi rezultat je akumulacija različitih genetskih mutacija koje se manifestuju kao prekancerozne lezije (hronični atrofični gastritis, adenomi želuca, intestinalna metaplazija i displazija želuca), a kasnije te promene kroz nekoliko stadijuma prelaze u malignu promenu, odnosno manifestni karcinom želuca koje se mogu javljati sekvencionalno, ali i nezavisno jedna o drugoj (22, 147,148) . Model koji su predložili Correa i saradnici predpostavlja multifaktorijalni model patogeneze karcinoma želuca u kome inflamacija želuca u vidu aktivnog netrofičnog gastritisa vodi ka atrofiji mukoze (hronični multifokalni atrofični gastritis) pa preko stadijuma intestinalne metaplazije i displazije do karcinoma. Proces je kontinuirana progresija lezija sluznice što se dešava tokom dve ili tri decenije. Procjenjuje se da 10% pacijenata s hroničnim atrofičnim gastritisom razvija karcinom želuca tokom perioda od 15 godina. Međutim, gastritis je široko rasprostranjen u populaciji, a u većini slučajeva nema daljnje progresije osim ako želudac nije izložen drugim faktorima. Javlja se regeneracija sluznice, ali ako gastritis perzistira sluznica želuca progresivno ide u atrofiju i može se delomično zameniti intestinalnim tipom epitela (intestinalna metaplazija) što može progredirati preko

displazije u malignu promenu . Atrofija i intestinalna metaplazija su multifokalne, a kao i gastritis najprije se javljaju na angularnom pregibu na spoju sluznice antruma i korpusa. Intestinalna metaplazija označena je pojavom intestinalnog epitela izvan creva. Ova najčešća prekancerozna lezija povezana s karcinomom želuca obično se povezuje s intestinalnim podtipom iako se može naći i u pacijenata s difuznim podtipom (149). Podela intestinalne metaplazije koja se zasniva na kombinaciji morfoloških obeležja i histohemijskog pregleda klasifikuje ih u tri podtipa. Histohemijski, mucini normalne želučane sluznice su pH neutralni, dok se kod intestinalne metaplazije pojavljuju kiseli mucini koji pak mogu biti sijalični ili sulfatirani. Tip 1 odnosi se na zrele apsorpcijske ćelije koje liče na ćelije sluznice tankog creva te sadrže većinu digestivnih enzima i sijalomucine. Tip 2 je prelazni oblik i odnosi se na nezrele apsorpcijske ćelije sa želučanim i intestinalnim mucinima te malom količinom digestivnih enzima. Tip 3 predstavlja obrazac intestinalne metaplazije koja liči na sluznicu kolona sa mutiplim nepravilnim kapljicama sluzi u citoplazmi uz odsutan četkasti rub, a sadrži sulfatirane mucine (150). Tip 3 nosi najveći rizik od maligne transformacije, što je u skladu sa zapažanjima da je u pitanju uznapredovali stadijum te da nosi veći rizik od nastanka karcinoma želuca u odnosu na obrazac tankog creva, iako relativni rizik za razvoj karcinoma želuca u pojedinim tipova intestinalne metaplazije još nije u potpunosti određen (151,152). Kako gastritis progredira u hroničnu fazu dolazi do smanjenja broja parijetalnih ćelija i ćelija koje izlučuju pepsinogen te posledičnog smanjenja mnogih endokrinih ćelija u korpusu i antrumu želuca. Koristan pokazatelj uznapredovalosti atrofije/metaplazije je određivanje nivoa pepsinogena u serumu (153). Pepsinogen I

secerniraju glavne i mukozne ćelija vrata u žlezdama korpusa i fundusa dok se pepsinogen II secernira iz ovih, ali i ćelija piloričkih žlezda kao i Brunnerovih žlezda. Značajan pad serumskog pepsinogena I povezan je sa jakom atrofijom sluznice korpusa. Prema jednoj japanskoj studiji, atrofija želuca se može dijagnostikovati kada je serumska razina pepsinogena I manja od 70 μ g/l i kada je odnos nivoa pepsinogena I i pepsinogena II manji od 3.0 (154). U korpusu, atrofija zahvata ćelije koje normalno seceniraju epidermalne i transformirajuće faktore rasta koji su mitogeni uključeni u zaceljivanje sluznice, što može imati uticaja na normalnu regeneraciju sluznice. Smanjenje egzokrine sekrecije želučane kiseline uz prateći porast želučanog pH dovodi do kolonizacije lumena želuca mikroorganizmima. Posledičan rast bakterija dovodi do dalje ozlede sluznice direktno ili putem bakterijske produkcije nitrita i N-nitrozamina iz nitrata iz hrane. Displazija se može podeliti u displazije niskog, srednjeg i visokog stepena . Imajući u vidu da se intraepitelna displazija visokog stepena razvija u karcinom želuca u 60% do 85% slučajeva, često se smatra ranim karcinomom želuca i indikacijom za operaciju (155-160). Relativno se malo zna o patogenezi difuznog tipa karcinoma želuca. Pretpostavlja se da ovom tipu karcinoma prethode dva tipa prekanceroznih lezija: ne-metaplastička displazija i globusna displazija. Obe lezije nastaju nakon mutacije jedne ćelije u prethodno normalnoj sluznici želuca.

Molekularne promene koje se događaju pri progresiji normalne želučane sluznice prema malignim promenama još uvek nisu do kraja poznate. Pretpostavlja se da se genska nestabilnost, aktivnost telomeraza, te mutacija p53 gena događa rano u nastajanju malignog procesa, dok se kasnije javlja prekomerna ekspresija epidermalnog faktora rasta

i aktivacija onkogena. Nedavno je identifikovano nekoliko genskih alteracija povezanih s karcinomom želuca. Ove promene mogu se klasifikovati kao aktivacije onkogena, inaktivacije tumor-supresorskih gena, smanjenje ćelijske adhezije, reaktivacije telomeraze te prisutnost mikrosatelitne nestabilnosti. C-met protoonkogen je receptor za hepatocitni faktor rasta te je često pojačano izražen u karcinomu želuca kao i k-sam i c-erbB2 onkogeni. Inaktivacija tumor supresorskih gena p53 i p16 pronađena je u karcinomima i difuznog i intestinalnog tipa, dok je mutacija gena adenomatozne polipoze kolona (APC) češća u intestinalnom tipu karcinoma želuca. Nadalje, smanjenje ili gubitak stanične adhezijske molekule E-cadherina može se naći u približno 50% karcinoma difuznog tipa . Mikrosatelitna nestabilnost se može naći u približno 20-30% karcinoma želuca intestinalnog tipa. Mikrosateliti su segmenti DNA u kojima se kratak (1-5 nukleotida dugačak) uzorak ponavlja nekoliko puta. Mikrosatelitna nestabilnost označena je dobivanjem ili gubitkom ponavljajućih sekvenci u mikrosatelitnim alelima matičnih ćelija, vodeći ka ekspanziji klona koja je tipična za neoplazmu.

Dijagnostikovanje karcinoma želuca

Postavljanje dijagnoze karcinoma želuca je najčešće odloženo jer 80% bolesnika nema simptome u prvim fazama razvoja karcinoma. Međutim, u razvijenim zemljama sa visokom incidencijom karcinoma želuca uvedeni su veoma uspešni skrining programi, npr. u Japanu, koji su doveli do povećanja stepena otkrivanja karcinoma želuca u ranim fazama bolesti (ograničen na mukozu i submukozu, sa ili bez zahvatanja regionalnih limfnih nodusa).

Početni simptomi su nespecifični, a i intenzitet tegoba je veoma varijabilan. Najčešće se pacijenti žele na osećaj težine epigastrijumu i gornjim partijama abdomena, posebno nakon obroka, mučninu i gubitak apetita srednjeg stepena. Po pojavi simptoma pacijenti sa ovim simptomima se obično leče, bilo da sami uzimaju lekove ili po savetu lekara, zbog dispetičnih tegoba ili pod sumnjom na postojanje ulkusne bolesti pa se i time gubi deo vremena do postavljanja dijagnoze. Značajni simptomi poput gubitka u telesnoj masi, kontinuiranog bola u trbuhu, mučnine i povraćanja, osećaja težina u trbuhu udruženi sa odmaklim stadijumima bolesti. U slučaju da je tumorska masa u kardiji jedan od simptoma može biti i disfagija, ali i ovaj simptom zavisi i od lokalizacije i od veličine tumora. Fizikalni pregled kada je karcinom u ranoj fazi je vrlo nespecifičan, moguće je samo slaba palpatorna bolona osetljivost u epigastrijumu, a nekad i ova reakcija izostaje. Znaci odmakle bolesti i zahvatanja susednih regiona podrazumevaju postojanje tumefakcija u trbuhu, uvećane jetrea, Virchow-ljeva žlezde (levo supraklavikularno), žlezda Sestre Mary Joseph (periumbilikalno) ili Blumerov greben (metastatski tumor

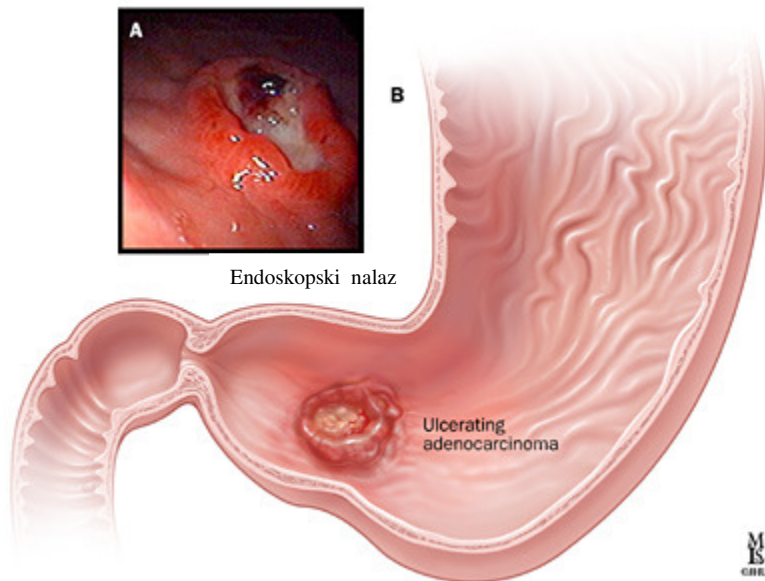
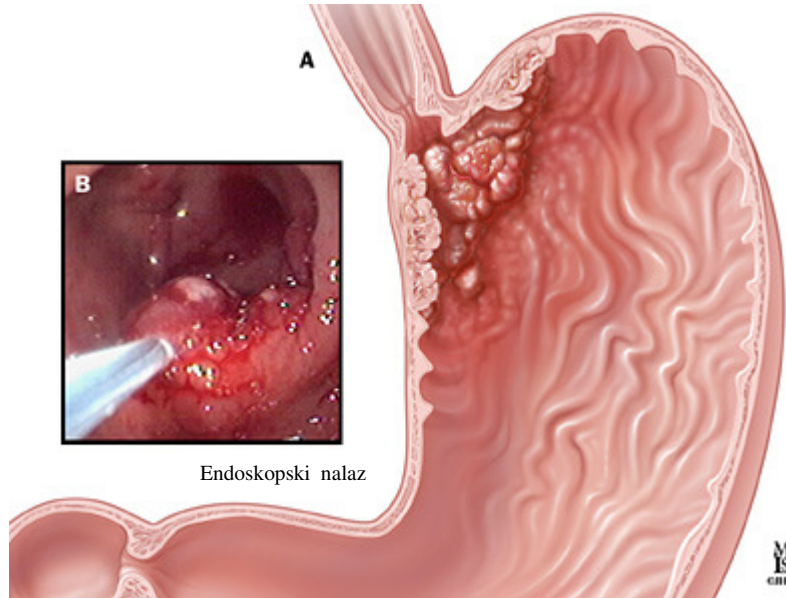
registrovan rektalnim pregledom, sa rastom u rektouterini/rektovezikalni prostor). Palpiranje tumefakcije ukazuje na već odmakliju bolest.

Rentgenografija želuca sa barijumskim kontrastom kao jeftina, lako izvodljiva i jednostavna metoda može biti prvi korak u dijagnostici suspektnog karcinoma želuca. Ona obezbeđuje prve informacije o prisustvu i karakteristikama lezije. Ulceracije želuca benignih karakteristika prilikom barijumskog snimanja su u 95% slučajeva i patohistološki verifikovane kao benigne. Međutim, danas postoje dileme da li ovo treba da bude baš prvi pregled imajući u vidu da se njima ne otkrivaju rani karcinomi i premaligna stanja, a pored toga nekada je veoma teško diferencirati benigne od malignih karakteristika što zahteva dalju dijagnostiku.

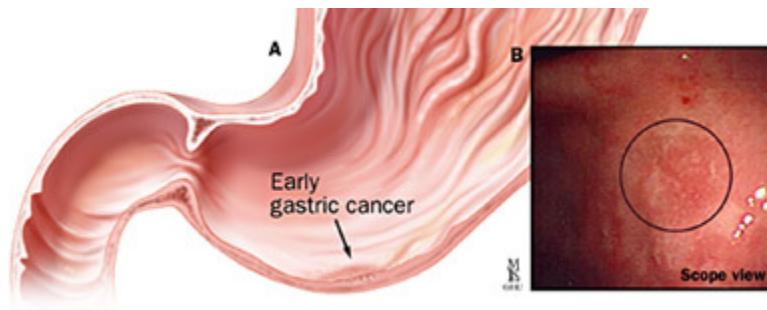
Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) je dijagnostička metoda izbora, odnosno zlatni standard u dijagnozi karcinoma želuca. Kao metoda je visoko specifična i senzitivna naročito kada je kombinovana sa endoskopskom biopsijom. Sa svakog vizuelno sumnjivog mesta se uzima nekoliko uzoraka, uključujući i ponavljano uzimanje uzorka sa istog mesta u cilju dublje eksploracije želudačnog zida. Osim u dijagnostici, endoskopija je nezabilazna u praćenju bilo kakvih promena koje su viđene i dokazane kao benigne. Nakon adekvatnog perioda lečenja endoskopski se potvrđuje da je promena epitelijalizovana što indirektno ukazuje na izlečenje mada neki ulkusne tumorske promene mogu nakratko zarasti pod terapijom sa inhibitorima protonske pumpe. Izazvo kod endoksopije je da se prepoznaju rani stadijumi karcinoma koji su hirurški resektabilni, posebno jer endoskopski nalaz može veoma da varira u vidu samo blago uzdignutog područja u odnosu na okolinu, bez prekida kontinuiteta sluznice.

Ponekad je endoskopski nalaz makroskopski (ad oculus) visokosuspektan za maligni proces, a biopsije pokazuju da je promena benigna onda se promena prati i uzimaju se dublji uzorci u većem broju za ponovni patohistološki pregled.

Slika 3. Enoskopski nalaz karcinoma želuca u uznapredovaloj fazi (preuzeto sa internet stranice <http://www.intechopen.com/>)

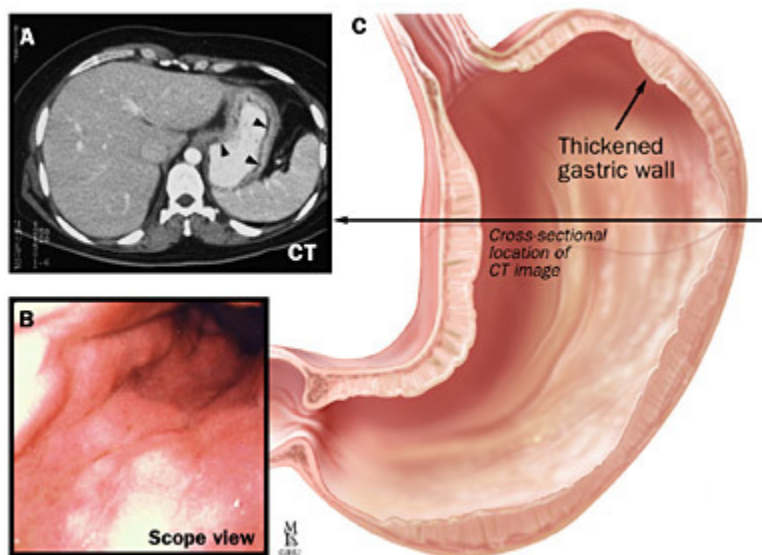


Slika 4. Endoskopski nalaz karcinoma želuca u ranoj fazi (preuzeto sa internet stranice <http://www.intechopen.com/>)



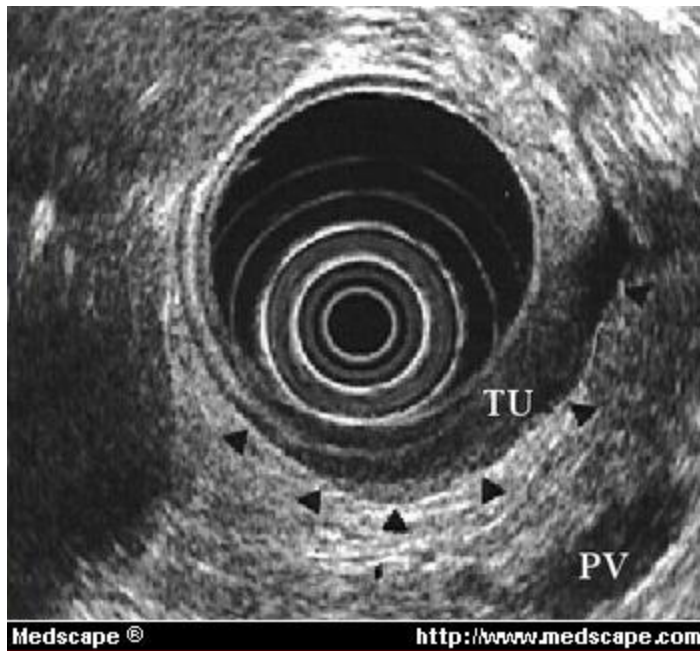
U utvrđivanju proširenosti bolesti najčeće se koristi kompjuterizovana tomografija (CT) trbuha, kojom se registruju metastaze u jetri prečnika većeg od 5mm, infiltracija perigastričnog tkiva, peritonealno širenje i invazija drugih peitonealnih struktura. Međutim, CT ne može potvrditi invaziju lokoregionalnih limfnih nodusa ukoliko oni nisu uvećani, kao ni dubinu invazije zida želuca, kao ni potvrdu metastaza u jetri promera manjeg od 5mm.

Slika 5. Endoskopski nalaz i CT nalaz – linitis plastica



Endoskopska ultrasonografija (EUS) je metoda koja nam pomaže u preciznosti određivanja stadijuma bolesti. Omogućava procenu dubine invazije zida, zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova. Međutim, EUS ne omogućava procenu tkiva smeštenih dublje od 5 cm i kao takav se ne može koristiti u proceni distalnih tkiva, kao ni u proceni metastaza u jetri i na plućima.

Slika 6. Krcinom želuca vizualizovan endoskopskim ultrazvukom (preuzeto sa internet stranice <http://www.medscape.com/>)



Za otvrđivanje stadijuma i proširenosti bolesti, što je neophodno radi određivanja dalje strategije lečenja neophodno je pacijenta kompletno klinički obraditi što podrazumeva i radiološki snimak pluća i srca, UZ abdomena i male karlice, laboratorijske analize.

Kliničke i histopatološke karakteristike karcinoma želuca

Želudac je najčešće zahvaćeno mesto malignim procesom (60-70%) u gastrointestinalnom traktu nakon čega sledi tanko crevo, ileocekalna regija i rektum. Nekoliko različitih tipova karcinoma može da se pojavi u želucu. Najčešći tip je adenokarcinom koji se registruje u 90-95% slučajeva karcinoma želuca. Drugi histološki tipovi uključuju karcinom skvamoznih stanica, adenoakantome, karcinoide, gastrointestinalne stromalne tumore i limfome. Smatra se da adenokarcinom nastaje iz jedne pojedinačne ćelije i čest je nalaz širom sveta. Najčešće se javlja kod muškaraca preko 40 godina starosti. Postoje dva tipa želučanog adenokarcinoma u odnosu na lokalizaciju: adenokarcinom kardije ili proksimalni i distalni adenokarcinom ili onaj koji ne zahvata kardiju. Ova dva podtipa treba da se zasebno razmatraju imajući u vidu da su im epidemiološke karakteristike različite, kao i sa njima povezani faktori rizika i prognoza. Istorijski, distalni karcinom želuca bio je učestaliji tip. Međutim, stopa karcinoma koji zahvata kardiju je u porastu dok se stopa distalnog karcinoma smanjuje (161). Ova promena u epidemiologiji nije najbolja okolnost jer, na žalost, karcinomi kardije želuca imaju lošiju prognozu u odnosu na karcinom u distalnom delu želuca (162).

Danas se u mnogim savremenim publikacijama još uvek upotrebljava Bormann-ova klasifikacija koja se zasniva na načina i tipu rasta, odnosno na makroskopski izgled maligne promene. Ona je jednostavna, ima samo četiri glavna oblika, mada način rasta i oblik mogu biti i kombinovani. U pitanju su sledeće oblici: polipodna forma (tip I), ulcerirajući tip sa oštro ograničenim ivicama (tip II), ulcerativno infiltrativna forma bez

jasnih granica (tip III) i difuzno infiltrativna forma (tip IV). Pored ovih tipova postoji i tip V po Borrmannu u koji spadaju karcinomi želuca koji po karakteristikama ne spadaju u niti jednu od prethodno navedenih grupa. Tip I polipoidnog karcinoma ima široku bazu i jasno je ograničen od okolnog tkiva. Tip II ulcerirajućeg karcinoma ima jasno ograničene ivice i često ga nije moguće diferencirati od benignih ulkusa, barem prema makroskopskom izgledu. Tip III ima plitke rubove i raširenu submukoznu infiltraciju koja prodire kroz mišićni sloj do seroze. Tip IV difuznog karcinoma slabo je ograničen od okolnog tkiva te prodire kroz sve slojeve želuca u svim smerovima. Tip IV prodire mnogo dalje nego što se vidi okom i što se može palpirati. Tip IV koji uključuje čitav želudac naziva se i linitis plastica. Od ukupnog broja karcinoma želuca 10% otpada na tip I. Tip III je najčešći tip karcinoma želuca. Ova klasifikacija je i dalje u svakodnevnoj upotrebi u endoskopiji, a odavno je prepoznato da ulkus želuca po svojoj prirodi može biti maligni i benigni. Makroskopske karakteristike povezane sa malignom alteracijom ulkusa želuca podrazumevaju iregularne, bedemaste ivice i lokalizacija na velikoj krivini u blizini pilorusa. U praksi, pouzdana diferencijacija maligne od benigne promene zahteva patohistološku analizu bioptiranog materijala (163). U savremenoj literaturi najčešće se upotrebljava opšta usvojena klasifikacija i to Laurenova koja je uvedena još 1965 (164). Laurenova jednostavna klasifikacija prihvaćena je od većine patologa za određivanje glavnih histomorfoloških tipova karcinoma želuca. Zasniva se na desetogodišnjem materijalu od oko 1500 gastrektomija zbog karcinoma želuca. Izgled tumora, sekrecija sluzi, histologija, kao i citologija karcinoma osnovni su parametri njegove klasifikacije. Ta podela se zasniva na postojanju sledećih grupa želudačnih

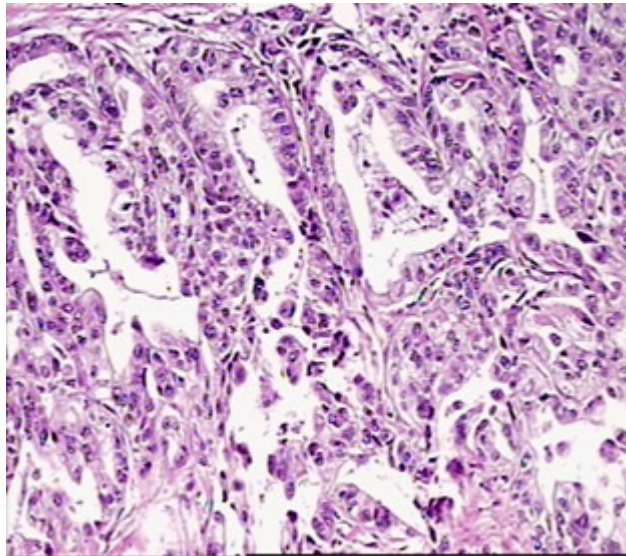
karcinoma: difuzni tip (nediferentovani), intestinalni tip (dobro diferentovan) i neodređeni tip koji nije ni difuzni, ni intestinalni tip. Intestinalni podtip ima žlezdanu strukturu koja slični karcinomu kolona sa upalnom ćelijskom infiltracijom te čestom intestinalnom metaplazijom. Karakteriše ga uglavnom dobra diferencijacija (165). Tipično nastaje na podlozi prekanceroznih lezija kao što su atrofični gastritis i intestinalna metaplazija. Upravo su za ovaj podtip Correa i saradnici predložili model patogeneze od gastritisa do karcinoma. Muškarci su češće zahvaćeni ovim podtipom, a incidencija intestinalnog tipa povećava se s godinama te je dominantni tip u geografskim područjima visokog rizika.

Slika 7. Intestinalni tip karcinom želuca – patohistološki preparat



Difuzni tip ima slabu diferencijaciju, ne pokazuje formiranje žlezda već se sastoji od sitnih nakupina malih uniformnih ćelija i ćelija poput prstena pečatnjaka (166). Pokazuje širenje kroz submukozu, ima manju upalnu infiltraciju te rano metastazira. Širi se lokalno i limfogeno. Obično ne nastaje na podlozi atrofičnog gastritisa, češći je kod žena i mlađih osoba. Povezuje se sa osobama kvne grupe A i naslednom komponentom. Češće su intraperitonealne metastaze te ima lošiju prognozu (166).

Slika 8. Difuzni tip karcinom želuca – patohistološki preparat



Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je godine 1990 uvela je klasifikaciju karcinoma želuca baziranu na morfološkim karakteristikama u 5 glavnih kategorija: adenokarcinom, adenoskvamozni karcinom, skvamozni karcinom, nediferentovan

karcinom i neklasifikovani. Adenokarcinomi se dalje dele na 4 tipa prema obrascu rasta na papilarni, tubularni, mucinozni i tip stanica pečatnjaka. Svaki tip se dodatno deli s obzirom na stepen diferencijacije. Iako se ova klasifikacija dosta koristi ima nekoliko loših strana (npr. ovom klasifikacijom nisu obuhvaćeni određeni tipovi karcinoma želuca, a mnogi karcinomi želuca spadaju u dve ili više kategorija), a što je i značajnije, nema veliki klinički značaj po pitanju lečenja pacijenata.

Iako postoje brojne klasifikacije, danas je u najširoj upotrebi TNM klasifikacija na osnovu koje se uznapredovalost bolesti deli u 4 stadijuma koji su povezani s lečenjem i prognozom bolesti. Sistem stepenovanja karcinoma želuca menjao se mnogo puta te nije isti u SAD-u, Evropi i Aziji. 1960. godine Union Internationale Contra la Cancrum (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC) i Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) razvili su i objavili sistem stepenovanja koji se od onda nezavisno menjao i nadograđivao više puta. 1988. godine UICC i AJCC dali su zajednički sistem klasifikacije želučanog karcinoma. Hirurško stepenovanje u skladu s TNM klasifikacijom takođe je prihvatio i JRSGC. Osnovni faktor koji utiče na TNM klasifikaciju u vezi sa primarnim tumorom (T) je stepen penetracije zida želuca. Veličina i lokalizacija primarnog tumora od manjeg su značaja u određivanju T kategorije i procene prognoze. Korisnost postojećeg sistema klasifikacije ograničena je zato što se ne uzima u obzir primarna lokalizacija tumora (proksimalni u odnosu na distalni) te identifikacija intestinalnih odnosno difuznih tipova. Faktor zahvaćenosti limfnih čvorova (N) sada se odnosi na broj zahvaćenih limfnih čvorova, a faktor metastaza (M) na prisustvo ili odsustvo metastaza u druge organe i lokalizacije. Stepenovanje u smislu

procene prognoze posebno je teško jer prognoza zavisi od primenjenih terapijskih modaliteta, bilo da se radi o hirurškim procedurama ili konzervativnom načinu lečenja koji nisu uzeti u obzir u samom sistemu stepenovanja. Iz tog razloga sve se više koristi klasifikacija u koju je uključena i opcija rezidualni tumora (R) kao dodatak TNM klasifikaciji. Ovu klasifikaciju uveo je Hermanek 1994. godine i ona uzima u obzir rezidualni tumor u području primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova kao i rezidualni tumor na udaljenim mestima nakon hirurške resekcije. Tako se sa R0 označava potpuno uklanjanje tumora, sa mikroskopski negativnim rubovima resekcije, R1 označava uklanjanje makroskopski vidljivog tumora sa pozitivnim mikroskopskim ivicama, a R2 označava nepotpuno uklanjanje makroskopski vidljivog tumora. Trenutno važeća verzija TNM klasifikacije je 7. revizija TNM klasifikacije, a donosi promene u smislu pridavanja još veće važnosti broju zahvaćenih limfnih čvorova kao i dubine invazije tumora kroz zid (167). U nastavku su navedene obe AJCC klasifikacije, prethodno važeće 6. koja je je važila kada je započet ovaj rad, kao i trenutno važeća 7. klasifikacija.

Tabela 1. AJCC klasifikacija 6. revizija

	TNM	
Primarni tumor (T)		
Tx: primarni tumor ne može biti procenjen	0	Tis N0 M0
T0: nema dokaza o postojanju primarnog tumora		
Tis: Carcinoma in situ: intraepitelijalni tumor bez invazije lamine proprije	IA	T1 N0 M0
T1: tumor zahvata laminu propriju ili submukozu	IB	T1 N1 M0
T2: tumor zahvata muskularis propriju ili subserozu		T2a N0 M0
T2a: tumor zahvata muskularis propriju		T2b N0 M0
T2b: tumor zhvata subserozu		
T3: tumor prodire kroz serozu (visceralni peitoneum bez invazije okolnih struktura)	II	T1 N2 M0
T4: tumor zhvata okolne strukture		T2a N1 M0
		T2b N1 M0
		T3 N0 M0
Regionalni limfni čvorovi (N)	IIIA	T2a N2 M0
Nx: regionalni limfni čvorovi nisu procenjeni		T2b N2 M0
N0: bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima		T3 N1 M0
N1: Metastaze u 1-6 regionalnih limfnih čvorova		T4 N0 M0
N2: Metastaze u 7-15 regionalnih limfnih čvorova		
N3: Metastaze u više od 15 regionalnih limfnih čvorova	IIIB	T3 N2 M0
	IV	T4 N1 M0
Udaljene metastaze (M)		T4 N2 M0
Mx: udaljene metastaze ne mogu biti procenjene		T4 N3 M0
M0: bez udaljenih metastaza		T1 N3 M0
M1: udaljene metastaze		T2 N3 M0
		T3 N 3 M0
		Bilo koji T, N, M1

Tabela 2 AJCC klasifikacija 7. revizija

Primarni tumor (T)

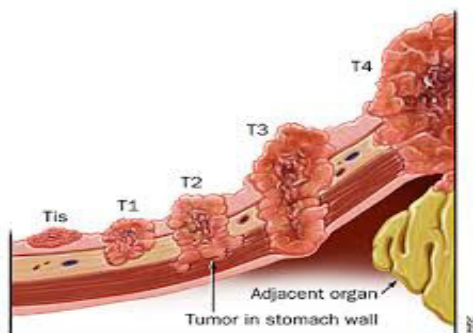
TX	Primarni tumor ne može biti procenjen.
T0	Nema dokaza o postojanju primarnog tumora.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelijalni tumor bez invazije lamina proprije.
T1	Tumor zahvata laminu propriju, muskularis mukoze ili submukozu.
T1a	Tumor zahvata laminu propriju ili muskularis mukoze.
T1b	Tumor zahvata submukozu.
T2	Tumor zahvata muskularis propriju. ^a
T3	Tumor prodire kroz subserozno vezivno tkivo bez zahvatanja visceralnog peritoneuma ili susednih struktura. ^{b,c}
T4	Tumor zahvata serozu (visceralni peritoneum) ili susedne strukture. ^{b,c}
T4a	Tumor zahvata serozu (visceralni peritoneum).
T4b	Tumor zahvata susedne strukture.

^aTumor može da penetrira kroz muskularis propriju sa širenjem u gastrokolične i gastrohepatične ligament ili u veliki i mali omentum, a da nema perforacije visceralnog peritoneuma koji prekriva ove strukture. U tom slučaju tumor se klasifikuje kao T3. Ako postoji perforacija visceralnog peritoneuma koji pokriva gastrični ligament ili omentum, onda tumor treba klasifikovati kao T4.

^bPod susednim strukturama želuca podrazumevaju se slezina, transverzalni kolon, jetra, dijafragma, pancreas, abdominalni zid, nadbubrežna žlezda, bubreg, tanko crevo i retroperitoneum.

^cIntramuralno širenje u duodenum ili jednjak klasifikuje se na osnovu dubine najvećeg prodora na bilo kom od ovih mesta, što podrazumeva i želudac.

Slika 9. Primarni tumor T po TNF klasifikaciji



Regionalni limfni čvorovi (N)

NX	Regionalni limfni čvor(ovi) se ne mogu proceniti.
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima. ^a
N1	Metastaze u 1–2 regionalna limfna čvora.
N2	Metastaze u 3–6 regionalnih limfnih čvorova.
N3	Metastaze u ≥ 7 regionalnih limfnih čvorova.
N3a	Metastaze u 7–15 regionalnih limfnih čvorova.
N3b	Metastaze u ≥ 16 regionalnih limfnih čvorova.

^b Klasifikovanje kao N0 treba da se koristi ako su svi pregledani limfni čvorovi negativni, bez obzira na ukupan broj izvađenih i pregledanih limfnih čvorova.

Udaljene metastaze^a

M0	Bez udaljenih metastaza.
M1	Udaljene metastaze

Tabela 3. Anatomske stadijum/Prognostičke grupe

Stadijum	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Lečenje karcinoma želuca

Lečenje karcinoma želuca i dalje je veliki izazov i obavezno je unapred isplanirati svaku terapijsku opciju uz nekoliko koraka unapred, a u čitav proces treba da je uključen multidisciplinarni tim u čijem sastavu je hirurg, onkolog, gastroenterolog, radiolog patolog. U našoj zemlji u uključeni su svi profili navedenih stručnjaka tokom dve glavne stepenice obrade i lečenja pacijenta: dijagnostike, a potom i lečenja uz postojanje konzilijarne odluke.

Tabela 4. Lečenje karcinoma želuca u odnosu na stadijum bolesti

Lečenje karcinoma želuca u odnosu na stadijum bolesti		
Stadijum bolesti	Opcija	5-godišnje Preživljavanje (%)*
0	Gastrektomija sa limfadenektomijom	90
I	<ul style="list-style-type: none">• Distalna subtotalna gastrektomija (ako lezija nije u fundusu ili kardioezofagealnoj spojnici)**• Proksimalna subtotalna gastrektomija sa distalnom ezofagektomijom (ako lezija zahvata kardiju)**	58-78
	<ul style="list-style-type: none">• Totalna gastrektomija (difuzni karcinom ili u korpusu i širi se do 6 cm od kardije ili distalnog antruma)**• Postoperativna hemoradioterapija za nodus pozitivne pacijente (T1 N1) i invaziju mišićnog sloja (T2 N0)• Neoadjuvantna hemioradioterapija***	

	<ul style="list-style-type: none"> • Distalna subtotalna gastrektomija (ako lezija nije u fundusu ili kardioezofagealnoj spojnici)** • Proksimalna subtotalna gastrektomija (ako lezija zahvata kardiju)** 	34
II	<ul style="list-style-type: none"> • Totalna gastrektomija (difuzni karcinom ili u korpusu i širi se do 6 cm od kardije ili distalnog antruma)** • Postoperativna hemoradioterapija • Neoadjuvantna hemioradioterapija*** 	
III	<ul style="list-style-type: none"> • Radikalna hirurgija. Kurativna resekcija kod pacijenata koji u vreme dijagnoze nemaju zahvaćenost regionalnih limfnih nodusa • Postoperativna hemoradioterapija • Neoadjuvantna hemioradioterapija*** 	8-20
	<p>Pacijenti bez udaljenih metastaza (M0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radikalna hirurgija ako je moguća • Neoadjuvantna hemioradioterapija*** 	
IV	<p>Pacijenti sa udaljenim metastazama (M1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palijativna hemioterapija • Endoskopska laser terapija ili endoluminalni stent kod pacijenata sa stenozom • Palijativna radioterapija u slučaju krvarenja, bola ili opstrukcije 	7

- Palijativna resekcija kod bolesnika sa prolongiranim krvarenjem ili opstrukcijom

*** 5-godišnje preživljavanje prema referenci**

**** Preporučuje se regionalna limfadenektomija. Splenektomija se ne vrši rutinski**

***** Opcija pod kliničkom procenom**

Hirurško lečenje karcinoma želuca Hirurška resekcija je primenljiva samo u 25-30% slučajeva. Najdelikatniji postupak ogleda se u određivanju stadijuma bolesti u cilju selekcije subpopulacije pacijenata pogodnih za kurativnu hirurgiju od onih koji mogu ostvariti bolju prognozu kombinovanom hemio-radioterapijom ili palijativnim tretmanom. Standardna preporuka za hiruršku proceduru je D1 resekcija uz odstranjivanje minimalno 15 limfnih čvorova (168). Preoperativno se donosi odluka o karakteru hirurškog liječenja dok se tokom samog operativnog procesa donosi odluka o samoj metodi. Cilj radikalnog hirurškog liječenja je odstraniti tumor sa sigurnim mikroskopskim granicama te potencijalno zahvaćene limfne čvorove. Operacija kod koje se tumor ne odstranjuje u potpunosti ne poboljšava prognozu bolesti te se mora smatrati palijativnim zahvatom. Smatra se da je potrebno, imajući u vidu histološki tip prema Laurenu, da se postigne hirurška granice od 5 cm, odnosno 10 cm za intestinalni odnosno difuzni tip te da se odstrani najmanje jedna grupa međusobno povezanih limfnih čvorova iznad one potencijalno zahvaćene (169). Za karcinome distalne trećine želuca može se učiniti ili subtotalna resekcija želuca ili gastrektomija.

Mnoge studije su proučavale ulogu gastrektomije u odnosu na subtotalnu resekciju želuca u lečenju karcinoma želuca. Većina ovih studija zaključila je da gastrektomija koja je neophodna da bi se dobili adekvatne resekcijske ivice ne poboljšava stopu preživljavanja pacijenata, ali može povećati stopu postoperativnog morbiditeta. Karcinomi srednje trećine gotovo uvek zahtijevaju gastrektomiju, dok karcinomi proksimalnog dijela želuca zahtijevaju distalnu ezofagektomiju kao dodatak gastrektomiji (170). O izboru opsega limfadenektomije i danas se vodi rasprava. Limfni čvorovi u koje se drenira limfa iz želuca mogu se podeliti na perigastrične (leve i desne kardijalne, uz veliku i malu krivinu te supra i infrapilorički), paragastrične (uz levu želučanu arteriju, uz zajedničku jetrenu arteriju, uz lijenalnu arteriju, limfni čvorovi hilusa slezine, uz jetrenu arteriju te uz celijačni trunkus) i udaljene (hepatoduodenalni, posteriorni pankreasni, mezenterični, paraezofagealni te dijafragmalni). Imajući u vidu ovu anatomsku distribuciju i grupisanje definiše se i disekcija limfnih čvorova kao D1, D2, i D3. U Japanu, resekcija želuca i okolnih limfnih čvorova opisuje se kao R0 do R4. R0 resekcija podrazumeva gastrektomiju sa nepotpunom disekcijom N1 limfnih čvorova. R1 resekcija podrazumeva kompletno odstranjivanje svih N1 limfnih čvorova. R2, R3 i R4 resekcija podrazumevaju gastrektomiju uz kompletno odstranjivanje N2, N3 i N4 limfnih čvorova. Mora se napomenuti da grupe limfnih čvorova koje su uključene u R1 do R4 resekcije variraju u skladu sa lokacijom primarnog tumora jer N1 do N4 limfni čvorovi zavise od lokacije primarnog tumora. Profilaktička resekcija limfnih čvorova, kod kojih se proširenost resekcije grupa limfnih čvorova povećava za jedan nivo od nivoa verifikovanog limfatičkog širenja (npr. R>N) je rutinska praksa u Japanu (169). Za

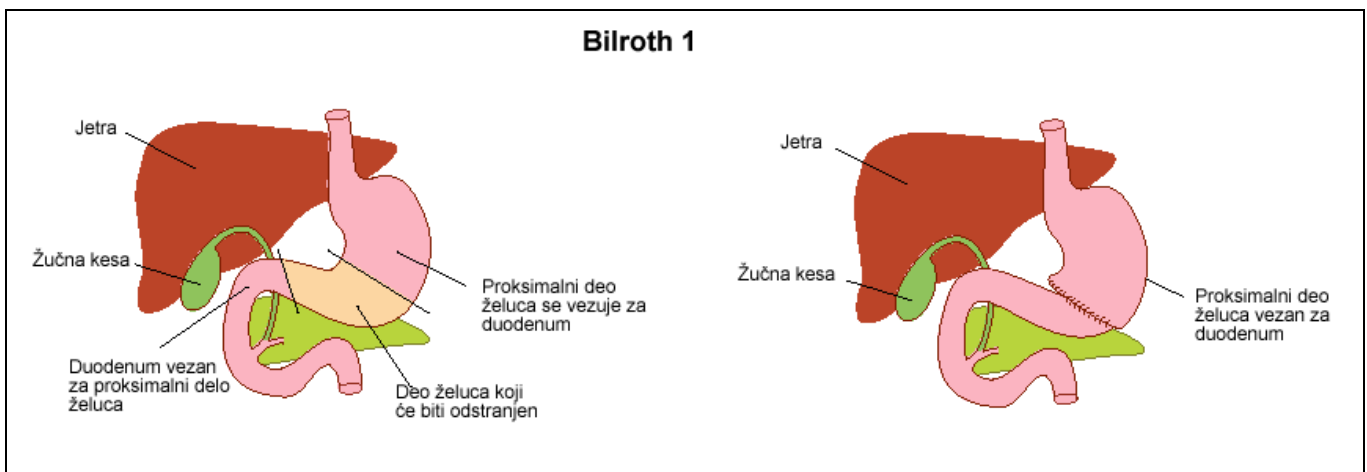
razliku od Japana, u zapadnim zemljama grupe limfnih čvorova nisu definisane lokalizacijom primarnog tumora već samo anatomskom lokalizacijom. Nadalje, hirurzi u SAD-u i drugim zapadnim zemljama rijetko izvode proširenu profilaktičku limfadenektomiju. Umesto toga, zajedno sa reseciranim preparatom odstranjuju se perigastrični limfni čvorovi. U zapadnim zemljama R0 resekcija se odnosi na nepotpuno odstranjenje perigastričnih limfnih čvorova. R1 resekcija podrazumeva gastrektomiju sa kompletnim odstranjivanjem svih perigastričnih limfnih čvorova. R2 resekcija odnosi se na gastrektomiju sa resekcijom svih perigastričnih limfnih čvorova te svih limfnih čvorova uzduž glavnih arterija želuca. R3 resekcija označava R2 resekciju zajedno s odstranjivanjem limfnih čvorova duž trunakus celijakusa te R4 označava R3 resekciju zajedno s odstranjivanjem paraaortalnih limfnih čvorova (170). Japanski autori objavili su rezultate u vidu značajno boljeg preživljavanja kada se primeni proširena limfadenektomija (171-176). Na zapadu, retrospektivne studije, kao i one prospektivne, randomizirane na ograničenom broju pacijenata nisu uspele da dokažu prednost D2 nad D1 limfadenektomijom. Jedine dve velike prospektivne randomizirane studije o D1 i D2 proširenoj resekciji želuca i limfadenektomiji u ne-japanskog stanovništva su holandska studija i British Medical Research Council (177,178) studija. U holandskoj studiji bilo je uključeno 780 pacijenata s karcinomom želuca koji su slučajnim odabirom bili podvrgnuti ili gastrektomiji s limitiranom disekcijom N1 limfnih čvorova (D1, 380 pacijenta) ili gastrektomiji sa proširenom N2 disekcijom limfnih čvorova (D2, 331 pacijent). Na žalost, uprkos ozbiljnim pokušajima standardizacije hirurškog zahvata, dogodile su se brojne devijacije od standardnog protokola što je rezultiralo prikrivanjem

bilo koje jasne razlike između dve operativne procedure. Pacijenti podvrgnuti D2 limfadenektomiji imali su značajno veće stope morbiditeta (43% : 25%) i mortaliteta (10% : 4%) nego pacijenti koji su podvrgnuti D1 limfadenektomiji, dok je stopa petogodišnjeg preživljavanja u obe grupe pacijenata bila slična (45% : 47%). Autori su zaključili da njihovi rezultati ne podupiru rutinsku primjenu D2 limfadenektomije u holandskih pacijenata sa karcinomom želuca. Britanska studija od 400 pacijenata slično randomizovanih takođe je pokazala značajno veći morbiditet (46% : 28%) i mortalitet (13% : 6,5%), dok je petogodišnje preživljenje bilo slično (33% : 35%) Autori su zaključili da veća stopa mortaliteta u pacijenata koji su podvrgnuti D2 limfadenektomije može poništiti bilo kakav pozitivan učinak na preživljavanje dobijen izvođenjem D2 procedure. Potrebno je, međutim, naglasiti da u obe studije (holandska i britanska) opseg limfadenektomije nije bio adekvatno standardizovan, te je umesto standardne D1 limfadenektomije u stvari gotovo redovno izvođena tzv. proširena D1 limfadenektomija (kod koje se odstranjuju paragastrični limfni čvorovi i limfni čvorovi uz levu želučanu arteriju), dok u nekim slučajevima D2 limfadenektomija nije bila potpuna. Uz to, imajući u vidu broj pacijenata i operatera te trajanje studija, prosečan broj operacija po operateru godišnje iznosio je oko 1 (179). Daljnje analize navedenih studija ipak su pokazale (178, 180,181) prednosti proširenih limfadenktomija, kao i studije koje su usledile (182-186), a bez povećanja postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Retrospektivne studije nisu pokazale pozitivan učinak D3 limfadenektomije na preživljavanje u odnosu na D2 limfadenektomiju te za sada ta tema predstavlja predmet diskusije (187). Iz razloga što su limfni čvorovi u hilusu slezene te uzduž splenične arterije često histološki potvrđivani

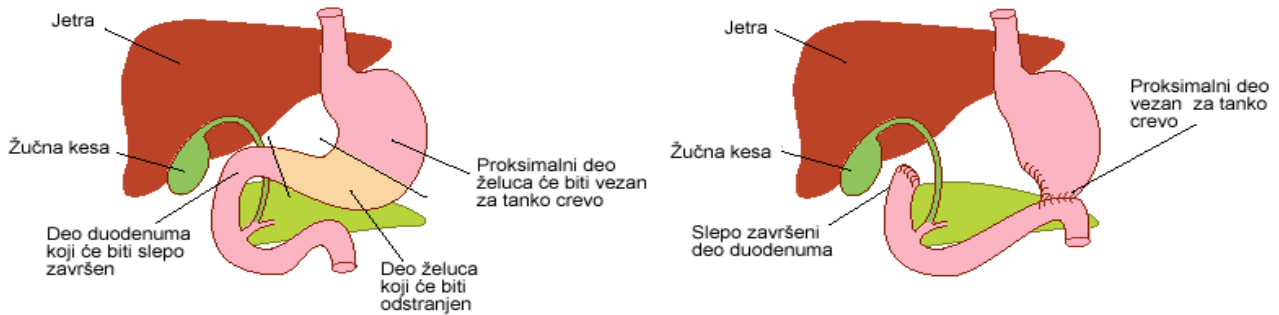
kao pozitivni, neko vrijeme se izvodila rutinska splenektomija. Međutim, profilaktička splenektomija nije pokazala poboljšanje preživljavanja pacijenata sličnog stadijuma bolesti i povećava stopu morbiditeta kurativne gastrektomije (188). Resekcija distalnog pankreasa također nije pokazala da poboljšava stopu preživljavanja već povećava stopu morbiditeta kurativne resekcije. Iz razloga što splenektomija i distalna pankreatektomija mogu dovesti do značajnih dodatnih komplikacija ne bi se trebale rutinski izvoditi (189). Međutim, resekcija susednih organa (uključujući slezenu i pankreas) indikovana je kod direktne invazije primarnim tumorom. Jedna od velikih studija koja je analizirala rezultate hirurškog liječenja u SAD-u je ACS (American College of Surgeons) studija u koju je bilo uključeno 18 365 pacijenata sa karcinomom želuca, a dobijeni rezultati su slični drugim studijama provedenim u zapadnim zemljama (190). Gastrični i perigastrični limfni čvorovi uključeni su u disekciju u samo 47% - 49 % slučajeva te su bili zahvaćeni karcinomom u 67%. Znatno manji broj pacijenta podvrgnut je disekciji ekstragastričnih limfnih čvorova uključujući celijačne (14%), limfne čvorove uz zajedničku hepatičnu arteriju (6%) te splenične (8%). Metastaze su bile prisutne u 57% celijačnih limfnih čvorova te u 37% kako spleničnih tako i limfnih čvorova uz zajedničku hepatičnu arteriju. Za celu studijsku grupu 30-dnevni operativni mortalitet bio je 7,2%. Ukupna stopa preživljenja nakon resekcije je bila 19% (50%, 29%, 13% te 3% za pacijente sa TNM stadijima I, II, III i IV). Pacijenti sa stadijumom I gdje je tumor uključivao srednju trećinu želuca, a koji su imali čiste resekcijske rubove imali su najbolju stopu petogodišnjeg preživljenja (61%). Samo 14% pacijenata podvrgnuto je disekciji celijačnih limfnih čvorova što je minimalna limfadenektomija potrebna za

japansku R2 resekciju. Usporedba sa retrospektivnim podacima prikupljenim iz 56 japanskih centara ističe prognostičke i klasifikacijske razlike. Podaci ACS-a pokazuju manju incidenciju stadijuma I (17% u odnosu na 34%) te veću incidenciju stadijuma III i IV (66% : 52%) Za svaki stadijum posebno, kao i opšta stopa petogodišnjeg preživljavanja operisanih pacijenata bila je mnogo veća u Japanu (56% : 19%). Rezultati ACS-ove studije takođe su lošiji od onih iz pojedinih institucija iz SAD-a, ali verovatnije su reprezentativniji s obzirom na čitav SAD (190).

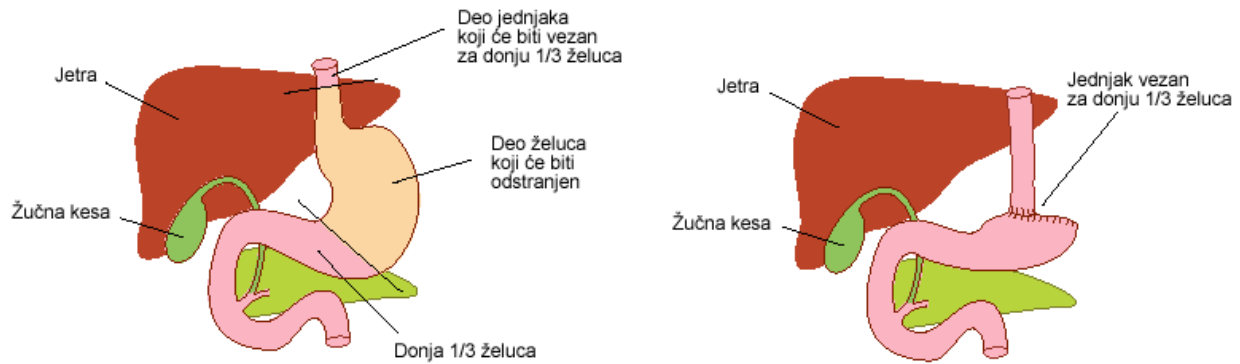
Slika 10. Tipovi operacija karcinoma želuca (preuzeto sa internet stranice [www. cancerhelp.org.uk](http://www.cancerhelp.org.uk))



Bilroth 2



Ezofagogastrektomija



Totalna gastrektomija- Rekonstrukcija po Roux-en-Y

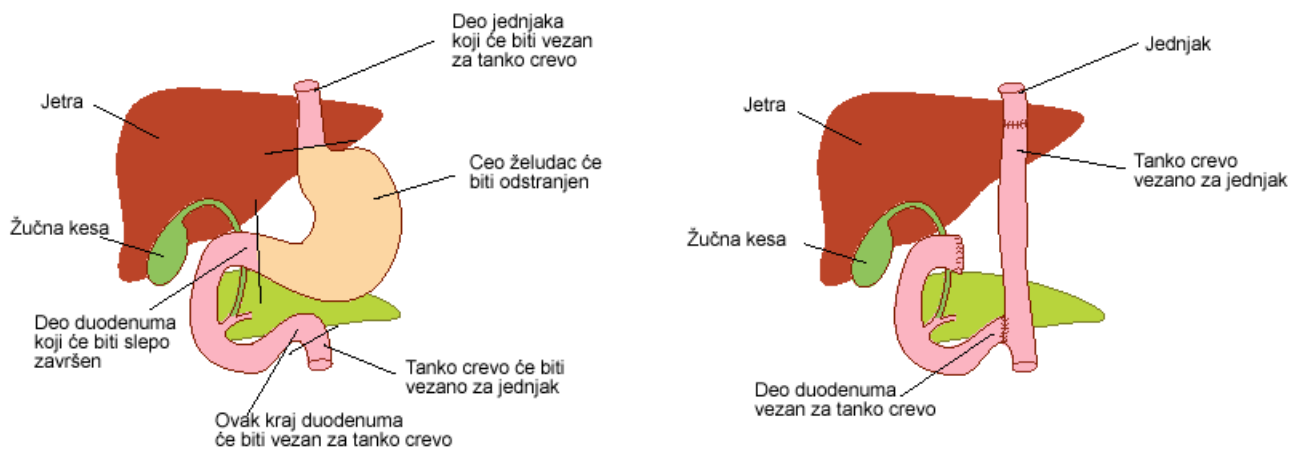


Tabela 5. Preživljavanje nakon kurativne hirurgije u odnosu na stadijum bolesti

		5-godišnje preživljavanje (%)					
		T1		T2		T3	T4
Studija	Broj pacijenata	M	SM	PM	SS	SE	SI-SEI
Noguchi (Japan)	3143	94	87	75	51	23	5
Maruyama (Japan)	3176	95	87	82	65	34	14
Boku (Japan)	238	—	—	90	—	42	29
Baba (Japan)	142	—	—	55	—	34	32
Hermanek (Nemačka)	977	84	75	73	40	24	25
Shiu (SAD)	246	—	—	56	32	—	—
Bozzetti (Italy)	361	82	69	38	—	—	—
MSKCC (United States)	944	91	—	56	26	—	—

M-mukoza; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PM, lamina muscularis propria; S2-invazija seroze; SE, tumorske ćelije u peritonealnoj šupljini; SEI- istovremenopostojanje SE i SI; SI- infiltracija okolnih tkiva; SM- submukosa; SS- subseroza, TNM- tumor, nodus, metastaza.

Adjuvantna hemioterapija Iako su do sada rađena randomizovana kontrolisana ispitivanja pokazala benefit za dužinu preživljavanja kada se primenjuje adjuvantna hemioterapije (oba tipa, preoperativno i postoperativno) i hemioradioterapija i dalje ne postoji konsenzus o tome koja je adjuvantna terapija najbolji izbor i koji je pristup najoptimalniji. Primena adjuvantne hemioterapije i dalje izaziva kontroverze mada su rezultati nekoliko randomizovanih studija novijeg datuma, sprovedenim u Evropi, SAD-u i Japanu, pokazali da postoperativna primena ATH ima jasan benefit za dužinu

preživljavanje u poređenju sa hirurgijom samom. Iako iz Japana dolaze ohrabrujući podaci gde se adjuvantna hemioterapija smatra standardom te se započinje neposredno tokom posleoperativnog perioda ili čak intraoperativno, u zapadnim zemljama se adjuvantna terapija nakon kurativne resekcije nije pokazala jasno korisnom u terapijskim protokolima koji su testirani do danas. Trenutno se adjuvantna hemioterapija karcinoma želuca ne može preporučiti van pažljivo kontrolisanih kliničkih studija (191). S druge strane, preliminarni rezultati određenih studija u kojoj se primenjivala kombinovana adjuvantna hemioradioterpija ukazuju na određene koristi za pacijente, posebno za one za neadekvatnom D2 limfadenektomijom, Zbog razočaravajućih rezultata koji su dobijeni do sada, a u vezi sa primenom postoperativne adjuvantne hemioterapije, u zapadnim zemljama preoperativna neoadjuvantna hemioterapija dobija sve više na značaju sa ciljem da se smanji stadijum uznapredovalosti tumora (eng. downstaging). Dostupni su rezultati iz nekoliko studija o neoadjuvantnoj hemioterapiji, ali efekat primene preoperativne hemioterapije na dugoročno preživljavanje pacijenta sa karcinomom želuca još nije procenjeno.

U samom početku specifične onkološke terapije korišćeni su različiti lekovi, najpre thiotepa, potom 5-FU, CCNU, Mitomycin C, Cisplatin, Antraciklini. U grupu novijih lekova sa potencijalnim benefitom spadaju : Oxaliplatina, Docetaxel, Capecitabine, Paclitaxel.

Tabela 6. Spisak lekova koji se koriste kao monoterapija u lečenju karcinoma želuca

Monohemioterapija karcinoma želuca	
Lek	Stope odgovora
5 Fluorouracil	21
Mitomycin	30
Cisplatin	19
Metotreksat	11
Hidroksiurea	19
Doksorubicin	17
BCNU	18
Etopozid (oralni)	21
Epirubicin	19
Paklitaksel	17-23
Docetaksel	17-29
Capecitabine	19
Irinotekan	18
UFT Uracil-tegafur	27

Upotreba intraperitonealne hemioterapije nakon resekcije želuca adjuvantno ima racionalu u visokoj incidenci peritonealnih metastaza, kao primarnoj tački za prvi recidiv bolesti. Autopsije su pokazale da 50% pacijenata ima evidentne peritonealne metastaze, ponekad kao jedino mesto diseminacije bolesti.

Britanska studija MAGIC je prva studija u kojoj se pokušalo da se utvrdi uloga perioperativne hemioterapije u smislu produženja DFI i poboljšanja OS primenom 6 ciklusa protokola ECF (epirubicin 50 mg/m² D1, cisplatin 60 mg/m² D1 i 5-fluorouracil (5-FU) 200 mg/m²/dan D D1-21 Q21) u poređenju sa DFI i OS pacijenta koji su samo operisani, čija je bolest bila u stadijumu II i III (192).

Adjuvantna hemioradioterapija Nekoliko studija u Japanu i SAD-u su pokazale značajan napredak u preživljavanju, kao i smanjenje u stopi javljanja recidiva lokoregionalno kod pacijenata koji su dobijali postoperativnu kombinovanu hemioradioterapiju. U SAD studija INT 116 (uključeno 116 centara) uključila je 566 bolesnika (275 – samo hirurgija; 281 – grupa sa hemioradioterapijom). Svi pacijenti su imali R0 resekciju, tip limfadenektomije nije beležen u studijskom protokolu. Postoperativna hemoradijacija je podrazumevala primenu 5-FU i Leucovorina (5-FU u dozi 15mg/kg , Leucovorin 20mg/m²), tokom sprovođenja cele kure radijacije (45 Gy ukupna doza), korišćeno je »tipično radioterapijsko polje« za želudac. Nakon kompletiranja hemoradioterapije, bolesnici su dobijali još 2 ciklusa FU/LV (5-FU i Leucovorina) po Majo režimu (5-FU 425 mg/m² + Leucovorin 20mg/m² , 5 uzastopnih dana). Ukupno preživljavanje u prvoj grupi (hirurgija) bilo je prosečno 26 meseci, a u II grupi 40 meseci. Trogodišnje preživljavanje bilo je 41% u prvoj grupi i 52% u II –oj. Konačni rezultati su potvrdili ove početne ohrabrujuće dokaze, tako da je u SAD hemoradioterapija postoperativno uvedena kao standardna metoda lečenja za sve bolesnike sa N1 i N2 statusom, seroznom invazijom, kao i za one sa pozitivnom linijom resekcije.

U poslednje vreme dosta pažnje se poklanja intraoperativnoj RT elektronima, pre svega jer bolesnik dobija samo jednu dozu visoko-energetskih elektrona upravo na ležište tumora, uz isključivanje zdravih organa u okolini u najvećoj meri, te na taj način dolazi se do značajnog smanjenja postiradijacionih sekreta i nuzefekata u odnosu na klasičan pristup.

Palijativna hemioterapija U SAD-u je više od 50% pacijenata u momentu dijagnoze neresektabilno, a više od 80% radikalno hirurški lečenih bolesnika u daljem toku razvije lokoregionalne i/ili udaljene metastaze. Relapsi karcinoma želuca se javljaju na više mesta. Lokoregionalni relaps tj. pojava tumorske mase u perigastričnom tkivu (retroperitonealno ležište, perigastrični limfatici, ostatak želuca) se viđa kod 40-80% radikalno hirurški lečenih. Metastatski karcinom želuca je neizlečiva bolest. Skoro dve trećine pacijenata pri dijagnozi imaju neresektabilnu bolest, pa zajedno sa bolesnicima koji su relapsirali posle prethodne kurativne resekcije čine grupu kod koje palijativnom hemioterapijom pokušavamo da poboljšamo kontrolu simptoma i produžimo preživljavanje.

Monohemioterapija u lečenju odmaklog karcinoma želuca Rezultati primene monohemioterapije tradicionalnim lekovima su bili razočaravajući. Najčešće korišćeni agens u monoterapiji je 5 fluorouracil koji kao monoterapija dovodi do odgovora kod 21% bolesnika, sa medijanom preživljavanja od 10 meseci. Dodavanjem leukovorina kao biološkog modifikatora odgovora povećalo je stope odgovora na 33-44%⁵¹. Iako korist dodavanja leukovorina fluorouracilu nije još potvrđena u randomizovanim studijama, poznato je da kombinacija fluorouracil i leukovorin ima efekte i kod bolesnika koji su pregredirali na monoterapiju fluorouracilom. Može biti protokol izbora kod bolesnika kod kojih se ne mogu primeniti toksičniji protokoli.

Monoterapija cisplatinom je udružena sa stopom odgovora od oko 18-22% i često se inkorporiše u kombinovane protokole. Nove generacije lekova imaju umerene stope odgovora, a njihova klinička upotreba je još uvek u okviru kliničkih istraživanja.

Kompletni odgovori u monoterapiji karcinoma želuca su retki, a parcijalni odgovori se viđaju u 10-20%, ali su kratkog trajanja.

Hemioterapija versus suportivna terapija u lečenju odmaklog karcinoma želuca Četiri randomizovane prospektivne studije su potvrdile prednost hemioterapije u odnosu na najbolju suportivnu terapiju kod pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca. Iako je u studije uključeno malo pacijenata, sve četiri su potvrdile prednost u hemioterapijskim grupama, sa poboljšanjem medijane preživljavanja do 12 meseci. Podaci iz ovih studija su potvrdili da se hemioterapijom postiže malo ali značajno poboljšanje i poslužili su kao osnov za dalja klinička ispitivanja.

Randomizovane studije koje su poredile hemioterapiju sa najboljom suportivnom terapijom (BSC- Best supportive care) u lečenju odmaklog karcinoma želuca

Tabela 7. Prikaza studija u kojima je upoređivana hemioterapija sa sa najboljom suportivnom terapijom

Randomizovane studije koje su poredile hemioterapiju sa najboljom suportivnom terapijom (BSC- Best supportive care) u lečenju odmaklog karcinoma želuca			
Protokol	Broj pac.	Mediana preživljavanja (meseci)	p
Gimelius			
• ELF ili 5-FU/LV	30	8	<0,02
• BSC	31	5	
Murad			
• FAMTX	30	10	<0,001
• BSC	10	3	
Pyrhonen			
• FEMTX+BSC	21	12,3	<0.001
• BSC	20	3,1	
Scheithauer			
• ELF	18	>7,5	0,05
• BSC	19	4	

Kombinovana hemioterapija u lečenju odmaklog i metastatskog karcinoma želuca

U svetu su u poslednjih 30 godina korišćene različite kombinacije citotksičnih agenasa u cilju dobijanja što boljih rezultata. Meta analiza Wagnera i saradnika je potvrdila značajno poboljšanje ukupnog preživljavanja u kombinovanim režimima u odnosu na monoterapiju (11 studija, ukupno 1472 pacijenta, Hazard ratio 0,83 (95% CI, 0,74 do 0,93) u korist kombinovane hemioterapije, što odgovara produženju preživljavanja od 1 mesec). Protokol FAM (fluorouracil, doksorubicin, mitomicin C) je ušao u rutinsku praksu sedamdesetih godina prošlog veka. Nakon prve publikacije gde su autori registrovali stopu odgovora 42% i ukupno preživljavanje od 5,5, meseci, više od 600 pacijenata je lečeno protokolom FAM i registrovani su odgovori oko 30%.

Studije faze III koje su usledile nakon toga poredile su FAM sa monoterapijom fluorouracilom i pri tome, nisu registrovale razliku u preživljavanju, stopi odgovora ni ublažavanu simptoma⁶¹. Dalje, FAM režim je bio praćen većom gastrontestinalnom toksičnošću i supresijom funkcije kostne srži.

Koncept biohemijske modulacije uveo je u upotrebu FAMTX, FEMTX i EFL protokola u lečenje metastatskog karcinoma želuca. Prema prvim rezultatima FAMTX (visoke doze metotreksata sekvencijalno sa fluorouracilom i doksorubicinom) je produžio medijanu preživljavanja na 9 meseci, a EORTC (European) studija sa istim protokom registrovala je stope odgovora 33% sa 9/67 pacijenata sa kompletnim terapijskim odgovorom. Medijana preživljavanja je bila 6 meseci. Najznačajnije toksičnosti su registrovane od strane kostne srži (leukopenija gradus IV 14%), sluznica (mukozitis gradus III 11%), a kod značajnog broja pacijenata registrovana je i alopecija.

Pokušaj zamene doksorubicina njegovim analogom 4-epi-doksorubicinom (FEMTX) nije doveo do poboljšanja preživljavanja. Primena 5 fluorouracila uz modulatorno dejstvo leukovorina, kao i intravenskog etopozida (EFL) je protokol koji se dobro podnosi, i inicijalno je bio dizajniran za bolesnike sa lošom funkcijom srca. Studija faze II je registrovala odgovore kod 53% bolesnika, uključujući 12% kompletnih terapijskih odgovora i ukupno preživljavanje od 11 meseci. Rezultati tri modifikovana EFL preotokola sa oralnim etopozidom, leukovorinom i kontinuiranom fluororacilskom infuzijom ili tegafurom su kontroverzni.

In vitro potvrđeno sinergističko dejstvo cisplatina i fluorouracila, naročito kontinuirane infuzije navelo je mnoge autore da testiraju kombinaciju sa ili bez dodatka trećeg leka. Primenom cisplatina i 5-dnevne infuzije 5-FU registrovano je 40% odgovora i medijana preživljavanja 9-10 meseci. Visoke stope odgovora (71% i 59%) su registrovane u dve studije faze II sa kombinacijom kontinuirane 5-FU infuzije, cisplatina i epirubicin (ECF), ali sa istim preživljavanjem. Španska grupa za digestivne tumore (TTD- spanish Group for the Treatment of Digestive Tumors) je sprovedla studiju faze II sa cisplatinom svake dve nedelje u kombinaciji sa nedeljnom kontinuiranom infuzijom 5-FU. Odgovori su zabeleženi kod 50% pacijenata a mediana preživljavanja je bila 9,3 meseca. Primenom ovog protokola, najčešći neželjeni efekat je bila umerena mijelosupresija koja je kod nekoliko pacijenata bila praćena febrilnom neutropenijom. Multicentrična studija Vanhoefera i saradnika je pokazala da 24-časovna infuzija 5-FU nedeljno modulirana leukovorinom, uz dvonedeljnu primenu cisplatina dovela do odgovora kod 58% bolesnika sa medijanom preživljavanja od 11 meseci.

Još od devedestih godina ispitivane su i druge cisplatinske kombinacije lekova. Grupa nemačkih istraživača je primenom EAP režima (etopozid, cisplatin, doksorubicin) odgovor dobila kod 64% bolesnika i 21% sa kompletnim terapijskim odgovorom. Medijana preživljavanja je bila 9 meseci. Skoro istovremeno je sprovedena studija u Dana Farber Institutu, koja je registrovala 33% odgovora, 8% kompletnih terapijskih odgovora i medijanom preživljavanja od 8 meseci.

FLEP protokol je kombinacija bolusnog 5-FU, moduliranog leukovorinom u toku tri dana, sa cisplatinom i epirubicinom drugog dana. Objektivni odgovor je dobijen kod 35% pacijenata, kompletan kod 9% pacijenata a medijana preživljavanja je bila 8 meseci. Nije bilo toksičnih smrti, ali su febrilne neutropenije registrovane kod 10/90 bolesnika. Skoro duplo više stope odgovora su registrovane nakon primene intenzivnijeg nedeljnog FLEP režima, ali razlika u preživljavanju nije registrovana. Druge kombinacije slične FLEP-u u kojima su cisplatin i 5-FU/LV kombinovane sa etopozidom, obzirom na sinergizam između sva tri leka, nisu postigle poboljšanje kako stopa odgovora, tako ni medijane preživljavanja.

Primena dobro poznatog režima 5FULV2, korišćenog u metastatskom kolorektalnom karcinomu, kombinovan sa dvomesečnim cisplatinom dovela je do prvog značajnijeg produženja preživljavanja, medijana 13,3 meseca, ali sa gradus III i IV leukopenijama kod 43% pacijenata, i značajno višom emezom.

Tabela 8. Kombinovani protokoli u lečenju odmaklog karcinoma želuca

Kombinovani protokoli u lečenju odmaklog karcinoma želuca		
Protokol	Stope odgovora (%)	Mediana preživljavanja (meseci)
FAM	40	5,5
FAMTX	33-58	6,0-9,0
FEMTX	29	12
EAP	18-72,5	7,2-11,0
ELF	14-60	7,8-10,5
PF	40	9,0-10,0
ECF	71	8,7
P-5-FU 48h CI	50	9,3
P-5-FU 24h CI	58	11
FLEP	35	8
LV5FU2-P	27	13,3

FAM: 5fluororacil, doksorubicin, mitomicin C, FAMTX: FAM sa metotreksatom umesto mitomicina C, FEMTX- FAMTX sa epirubicinom umesto doksorubicina, EAP: etopoyid, doksorubicin, cisplatin, ELF: etopoyid, leukovorin, 5-FU, PF: cisplatin, 5-FU, ECF: epirubicin, cisplatin, 5-FU, P-5-FU 24h CI: cisplatin, 5-FU 24-h konttinuirana infuzija, FLEP:5-Fu, leukovorin, cisplatin, epirubicin, LV5FU2-P: 5-FU, leukovorin, dvomesečni cisplatin.

Prema podacima iz tabele o studijama faze II u lečenju karcinoma želuca može se zaključiti da je tokom godina napravljen izuzetno mali pomak napred. Uprkos visokim stopama odgovora na različite hemioterapijske protokole, vreme do progresije je veoma kratko a ukupno preživljavanje ranga 8 do 13 meseci. Toksičnost najviše zavisi od izbora protokola i agresivni protokoli kao što su EAP, FLEP najčešće zahtevaju redovnu primenu faktora stimulacije rasta (CSF- Colony Stimulating Factors) zbog hematološke toksičnosti.

Do danas iz podataka randomizovanih studija faza III nije izveden zaključak i preporuka o upotrebi nekog posebnog protokola. Od početka devedesetih kao zlatan standard u Evropi se koriste FAM i FAMTX. Rezultati studija koje su poredile FAM i FAMTX sa cisplatinskim protokolima (EAP, EEP, FLEP i PF) su razočaravajući. EORTC studija koja je poredila FAMTX versus cisplatin versus ELF je pokazala malu efikasnost sva tri protokola, istu toksičnost i slično srednje preživljavanje od 8 meseci. Autori su zaključili da nijedan od ovih protokola nije dovoljno potentan da bi ušao u rutinsku praksu kao preporučen.

Novi lekovi u lečenju odmaklog i metastatskog karcinoma želuca

Paklitaksel, docetaksel, kapecitabine, irinotekan i UFT (uracil-tegafur) pokazuju visoke stope odgovora kako kao monoterapija (tabela), tako i u kombinovanim režimima. U tabeli su prikazani parametri efikasnosti pojedinih režima ali oni neće biti detaljnije razmatrani, obzirom da to nije tema ovog istraživanja. Dodatne studije faze III su neophodne za uvođenje nove generacije lekova u rutinske lečenje odmaklog i metastatskog karcinoma želuca.

Tabela 9. Novi lekovi u kombinovanim protokolima u lečenju odmaklog karcinoma želuca

Novi lekovi u kombinovanim protokolima u lečenju odmaklog karcinoma želuca		
Protokol	Stope odgovora (%)	Mediana preživljavanja (meseći)
P-CPT11 ^{83,84}	41-58	9-12
P- Capecitabine ⁸⁵	54,8	10,1
IFL ⁸⁶	22	7,6
FOLFOX ⁸⁵	44,9	8,6
DC ^{88,89,90}	37,2-56	9,0-10,4
DCF ⁹¹	51	9,3
Pacli-F ⁹²	65	12
Pacli-F-F-C ⁹³	51	14
Pacli-C ⁹⁴	44	11,2
Pacli-Carbo ⁹⁵	33	7,5
Raltitrexed-Ox ⁹⁶	4,8	4,5

P-CPT11: cisplatin, irinotekan, CPT11- bolus 5-FU: irinotekan, bolus 5-FU, CPT11- CI 5-FU: irinotekan, 5-FU kontinuiranba infuzija, P- Capecitabine: cisplatin, kapecitabin, IFL: irinotekan, 5-FU, leukovorin, FOLFOX: 5-FU leukovorin, oksaliplatin, DC: docetaksel, cisplatin, DCF: docetaksel, cisplatin, 5-FU, Pacli-F: paklitaksel, 5-FU, Pacli-F-F-C: paklitaksel, 5-FU, leukovorin, cisplatin, Pacli-C: paklitaksel, cisplatin, Pacli-Carbo: paklitaksel, karboplatin, Raltitrexed-Ox: raltitreksed, oksaliplatin.

Nove strategije u lečenju karcinoma želuca

Uprkos relativnom poboljšanju hemioterapijom, ukupno preživljavanje pacijenata u stadijumima odmakle i metastatske bolesti ne prelazi 1 godinu. Zbog toga su u različitim fazama kliničkog ispitivanja više vrsta molekularnih terapija koje se mogu svrstati u sledeće kategorije:

- Inhibicija faktora rasta

- Inhibitori angiogeneze
- Inhibitori ćelijskog ciklusa
- Proapoptični agensi
- Inhibitori invazije tkiva

Faktori rasta se mogu inhibisati bilo putem monoklonskog antitela na receptor faktora rasta, kao što je cetuximab, antitelo na receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) ili malim molekulima, inhibitorima tirozin-kinaze (Tki). Oba načina su podjednako efikasna u zaustavljanju ćelijskog prenosa signala putem MAPK, PI3K/Akt, Jak/Stat. U toku su dve studije faze II o efikasnosti cetuximaba u drugoj liniji terapije karcinoma želuca i rezultati se očekuju.

Gefitinib (inhibitor tirozin kinaze) je evaluiran u lečenju karcinoma želuca u dve studije. U prvoj je gefitinib ordiniran japanskoj i ne-japanskoj populaciji bolesnika koji su progredirali nakon primene hemioterapije. Podaci o farmakodinamici su ohrabrujući, dok su relativno niske stope odgovora (1 od 71 bolesnika sa parcijalnim odgovorom i 12 sa stabilizacijom bolesti), objašnjene daleko odmaklom bolešću i prethodno velikom broju linija primenjene terapije. U drugoj studiji sa gefitinibom stopa ostvarenog odgovora je 42%.

Erlotinib, inhibitor tirozin kinaze nije pokazao efekte u lečenju karcinoma želuca, dok se kod karcinoma jednjaka pokazao kao aktivan.

Još jedan od novih pristupa lečenju malignih tumora je inhibicija neovaskularizacije. Bevacizumab je rekombinantno antitelo na vaskularni endotelni

faktor rasta (VEGF) koji se pokazao kao efikasan u mnogim tipovima malignih tumora. U prekliničkim studijama kod karcinoma želuca pokazao je sprečavanje nastanka peritonealnih metastaza, ali su potrebne dalje kliničke studije da bi se detaljnije procenio efekat.

Ciklin-zavisne kinaze (CDKs) su regulatori ćelijskog ciklusa. Inhibitori CDK naročito su aktivni kada se kombinuju sa hemio i radioterapijom. Flavoperidol je najviše proučavan i u nekoliko studija je pokazao efikasnost u lečenju karcinoma želuca. U toku su studije faza I i II kombinacije paklitaksela i flavoperidola i rezultati se očekuju.

Inhibitori apoptoze, među njima bortezomid nije, posle ohrabrujućih studija in vitro, u fazi II kao monoterapija dao odgovor, dok je kombinovan sa irinotekanom pokazao stope odgovora kod oko 28%.

Matriks metaloproteinaze (MMPi) su cink-zavisni proteolitički enzimi odgovorni za razaranje susednih tkiva. Marimastat, kao najčešće korišćeni inhibitor matriks metaloproteinaza, je oralni agens koji je u prekliničkim studijama pokazao efikasnost kod karcinoma želuca. Na bazi tih studija sprovedena je faza III gde je poređen marimastat sa placebo. U studiju je uključeno ukupno 369 bolesnika, a korist marimastata (ukupno preživljavanje) dokazano je samo u grupi bolesnika koji su ranije primali hemioterapiju, tako da su nove randomizovane studije potrebne da bi se procenio efekat ovog agensa.

Tokom 2010 godine objavljeni su rezultati Toga studije koja je evaluirala ukupno preživljavanje kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom karcinoma želuca kod bolesnika koji su imali pozitivne HER-2 receptore. Tokom studije utvrđeno je da 22%

ispitanika ima pozitivne HER-2 receptore. Oni koji su bili pozitivni dobijali su HER-2 inhibitor trastuzumab uz standardnu hemioterapiju sa 5-Fu ili kapecitabinom uz cisplatin, dok su oni koji su bili negativni dobijali samo pomenutu hemioterapiju. Registrovana je značajna razlika u pogledu ukupnog preživljavanja između dve grupe tako da su bolesnici koji su primali trastuzumab ili herceptin imali OS 13,8 meseci, a oni koji nisu dobijali pomenuti lek 11,1 mesec.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- 1) Izračunavanje stope relapsa nakon perioda praćenja od izvršene operativne procedure.
- 2) Izračunavanje ukupnog preživljavanje nakon vremenskog perioda od 5 godina od operativne procedure.
- 3) Poređenje stopa recidiva i ukupnog preživljavanja u grupama pacijenta sa KŽ koji su imali kombinovanu hirušku i hemioterapiju i kod pacijanta koji su imali samo hiruršku intrevenciju.
- 4) Ispitivanje prediktivne vrednosti odabranih demografskih (pol, dob), kliničkih patohistoloških (difuzni ili intestinalni tip adenocarcinoma) i terapijskih varijabli.
- 5) Određivanje procentualne zastupljenosti hematološke i nehamtološke toksičnosti, kao i njihovo gradiranje, u okviru grupe pacijenta koji su primali hemoterapiju.

ISPITANICI I METODOLOGIJA

Svi pacijenti koji su bili uključeni u ovo istraživanje bili su hospitalizovani radi operativnog lečenja karcinoma želuca na odeljenje hirurgije u periodu od januara 2002 do decembra 2009. Kriterijumi za uključivanje u ovu studiju bili su patohistološki verifikovan karcinom želuca i učinjena kurativna resekcija (D2 totalna gastrektomija). Kriterijumi za neuključivanje u studiju bili su prisustvo drugog maligniteta, nekompletna medicinska dokumentacija i drugi uzrok smrti tokom perioda praćenja pacijenta. U studiju je radi dalje procene uključeno 115 pacijenta koji su zadovoljili kriterijume za uključivanje. Ispitivana populacija podeljena je u dve podgrupe u odnosu na primenu adjuvantne hemioterapije. Pacijenti koji su primali adjuvantnu hemioterapiju nakon kurativne resekcije raspoređeni su u grupu I, a pacijenti koji su samo operisani i nisu primali adjuvantnu hemioterapiju raspoređeni su u grupu II. Primena adjuvantne hemioterapija pacijentima je savetovana u skladu sa odlukom onkološkog konzilijuma koji je uzimao u obzir starost pacijenta, klinički status, TN status i pristanak pacijenta na predloženo lečenje. Primenjivana AHT bila je 5-fluorouracil prema standardnom Mayo protokolu: leukovorin 200 mg/m^2 D1-D5 + 5-FU 370 mg/m^2 D1-D5 uz adekvatnu premedikaciju antiemeticima u ciklusima na četiri sedmice. Hiruška resekcija u vidu otvorene laparatomije izvođene je od strane starijih hirurga. Procena stepena proširenosti tumora rađena je na osnovu šeste AJCC klasifikacije iz 2002. Sve pacijente bilo je moguće pratiti tokom perioda petogodišnjeg praćenja. Praćenje se obavljalo po standardnom programu koji podrazumeva uzimanje anamneze, fizikalni pregled, rađenja laboratorijskih analiza, obavljanje ultrazvučnog pregleda abdomena i imidžing

dijagnostike kompjuterizovanom tomografijom. Ciljna ishodna varijable bilo je preživljavanje u odnosu na bolest. Preživljavanje u odnosu na bolest definisano je kao vreme od operacije do datuma nastanka smrtnog ishoda zbog karcinoma želuca. Kriterijumi za utvrđivanje rekurentne bolesti bila je patohistološka potvrda postojanja maligniteta, palpabilna tumorska bolest ili dokaz o postojanju bolesti dobijen radiološkom dijagnostikom sa posledičnom kliničkom progresijom u čiji prilog su išli i nalaz biohemijskih analiza. Interval bez bolesti (eng. disease-free interval - DFI) definisan je kao vreme od operacije do datuma kada je verifikovano po prvi put postojanje recidiva. Lokalni recidiv definisan je kao recidiv karcinoma u okviru operativnog polja ili u regionu anastomoze. Proširena bolest (prisustvo metastaza) definisano je kao pojava bilo kog tumora van operativnog polja i podrazumevalo je i metastaze u abdominalnoj duplji, jetri, plućima, mozgu ili kostima. Operativno lečene u vidu gastrektomije podrazumevalo je totalnu gastrektomiju sa D2 limfadenektomijom uz histopatološku potvrdu negativnih ivica resekcije i bez kliničkih dokaza intrabdominalnih ili udaljenih metastaza (R0 resekcija).

Kontinuirani podaci iskazivani su kao srednje vrednosti (SD); za neparametrijske podatke prezentovane su vrednosti medijane sa intervalom pouzdanosti od 95% i rasponi –rang vrednosti. Kategoriske varijable prikazivane se kao procenti. Statistička komparativna analiza obavljena je pomoću hi kvadrant testa za kvalitativne podatke. Fišerov test korišćen je umesto hi kvadrant testa ako je bilo koja očekivana vrednost u ćeliji tabele 2x2 bila manja od 5%. Normalno distribuirani podaci analizirani su pomoću

Student t-test. Analiza preživljavanja urađena je pomoću Kaplan–Meier metodom a log rank test je korišćen za upoređivanje kriva preživljavanja.

Statistički značajne varijable dobijene univarijantnom analizom uključene su u multivarijantnu stepnastu logističku regresionu analizu kako bi se identifikovali nezavisni faktori koji imaju prediktivnu vrednost u odnosu na recidiv bolesti i mortalitet. Nezavisni uticaji faktora rizika za pojavu recidiva i mortaliteta izraženi su kao relativni rizik (eng. odds ratio) sa intervalima pouzdanosti od 95%. Senzitivnost i specifičnost analizirana pomoću ROC kriva. Za statistički značajnu vrednost uzeta je vrednost $P < 0.05$.

REZULTATI

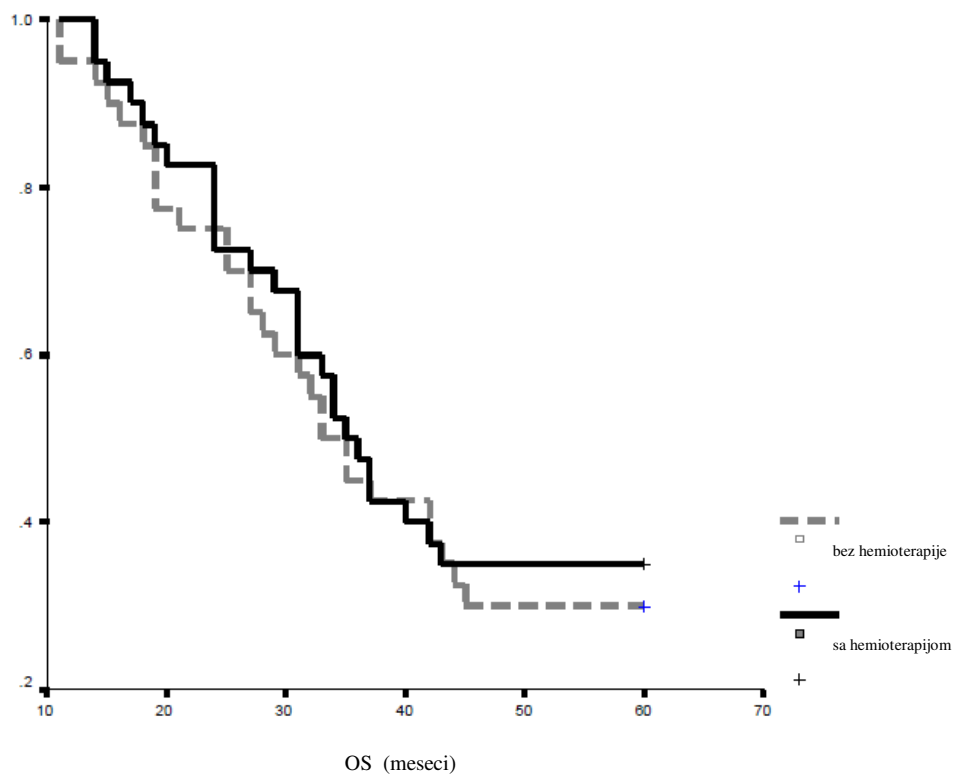
Od ukupno uključenih 115 pacijenata 68 su bili muškog pola (59,14%) i 47 su bili ženskog pola (40,86%). Prosečna starost ispitanika bila je $56,7 \pm 13,2$ godine. U grupi I bilo je uključeno ukupno 64 pacijenta: 38 pacijenata (59,37%) muškog pola i 26 (40,63%) ženskog pola. Pedeset i jedan pacijent uključen je u grupu II (pacijenti koji nakon operacije nisu primali adjuvantnu hemioterapiju): 30 su bili pacijenti muškog pola (58,82%) i 21 ženskog pola (41,17%). U odnosu na pol između dve grupe nije postojala statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0,054$; $p > 0,05$). Takođe, nije postojala statistički značajna razlika između ispitanika iz dve grupe kada se ispitivala starost : srednja vrednost starosti pacijenta u prvoj grupi bila je 54,7 godina, a u grupi II 58,1 godina ($t = 1,633$; $p > 0,05$). U grupi I 31 pacijent (48,43%) imalo je bolest u stadijumu II i IIIa, a 33 pacijenta (51,57%) imali su bolest u stadijume III b i IV. U grupi II 23 pacijenta (45,09%) imalo je bolest u stadijumu II i IIIa, a 28 pacijenta imalo je bolest u stadijume III b i IV (54,91%). Među grupama nije bilo razlike u odnosu na stadijum bolesti. Ukupno je primenjeno 12 ciklusa adjuvantne hemioterapije, što je u proseku 5,25 ciklusa po pacijentu (Tabela 10).

Tabela 10. Karakteristike uključenih pacijenata

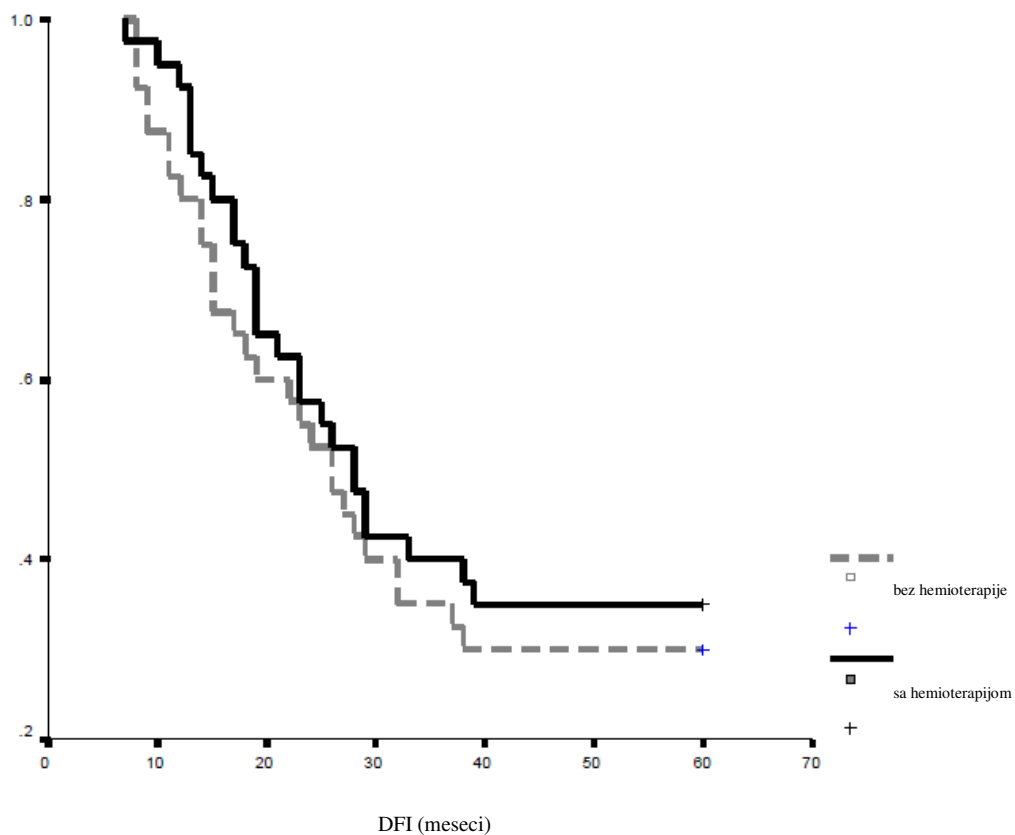
		Pacijenti	
		Grupa I	Grupa II
Pol	Muški	38 (59,37%)	30 (58,82%)
	Ženski	26 (40,63%)	21 (41,7%)
Starost (godine)	Prosečna starost	$54,7 \pm 9,0$	$58,1 \pm 10,30$
	Rang	36-78	38-79
Stadijum bolesti	II, IIIa	31 (48,43%)	23 (45,09%)
	IIIb, IV	33 (51,57%)	28 (54,91%)

Period bez znakova bolesti (eng. disease free interval - DFI) za pacijente u grupi I bio je $35,1 \pm 18,8$ meseci, a ukupno preživljavanje (eng. overall survival - OS) bilo je $39,7 \pm 17,3$ meseci. U grupi II period bez znakova bolesti bio je $32,1 \pm 19,6$ meseci, a ukupno preživljavanje bilo je $38,1 \pm 17,1$ meseci. Nije utvrđeno da postoji statistički značajna razlika za DFI između dve grupe pacijenata ($z = 0,858$; $p > 0,05$), takođe nije utvrđeno da postoji značajna statistička razlika a OS između dve grupe. (Slika 10. i 11)

Slika 10. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u Grupi I (operisani i lečeni adjuvantnom terapijom) i grupi II (samo operisani)

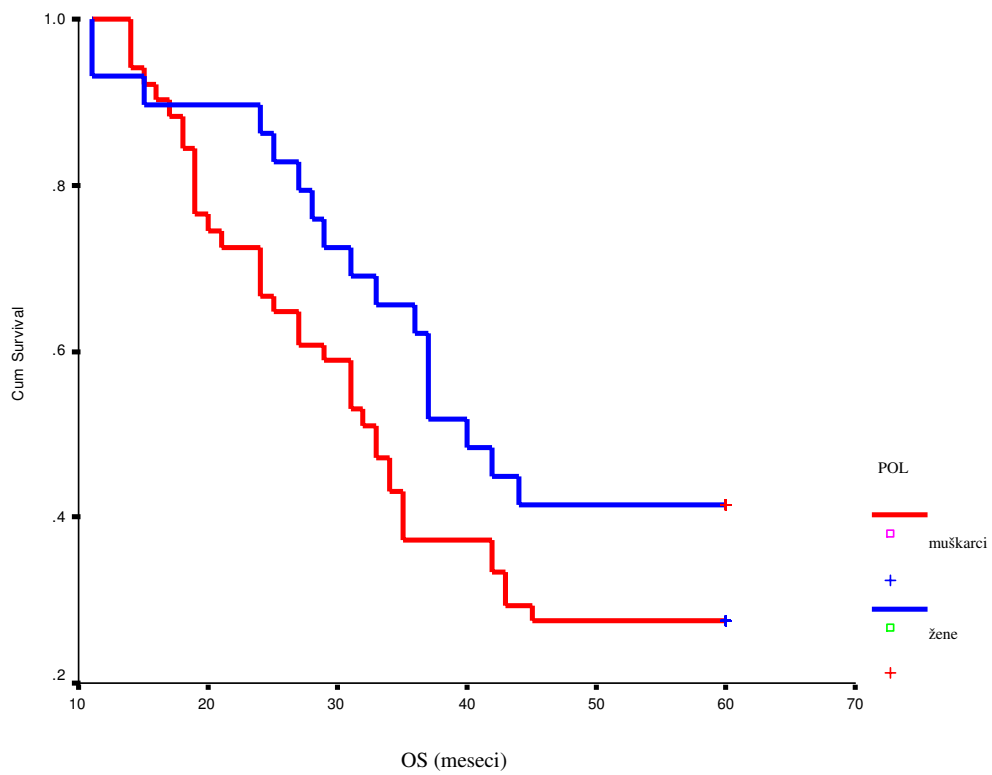


Slika 11. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u grupi I (operisani i lečeni adjuvantnom terapijom) i grupi II (samo operisani)



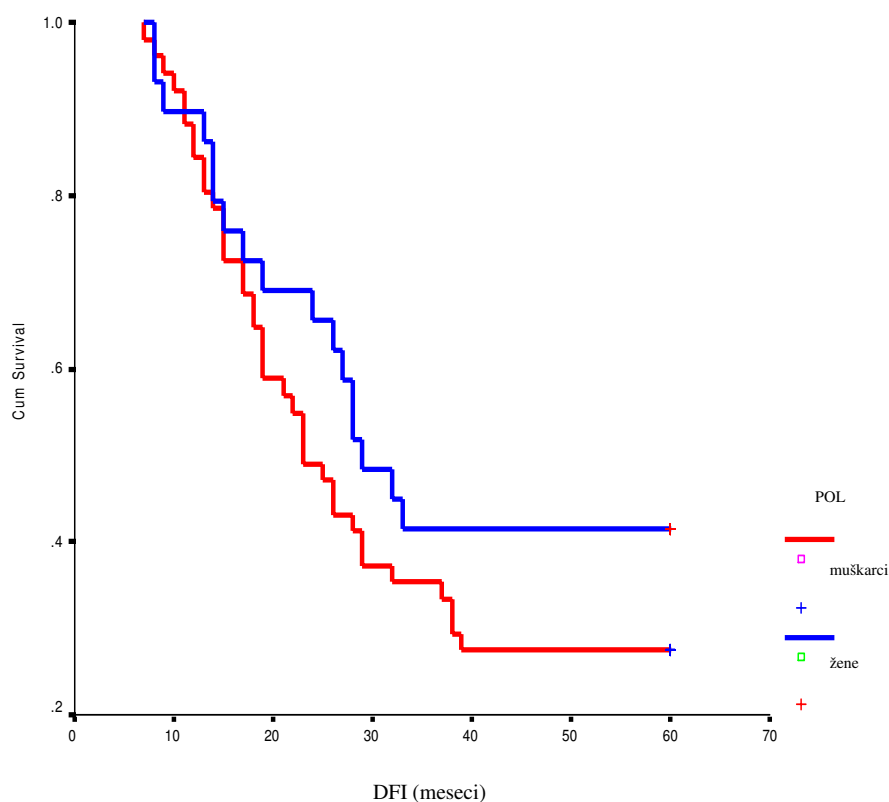
Mediana za ukupno preživljavanje, kada se uzme ukupna populacija ispitanika iz obe grupe, kod pacijenata ženskog pola bila je 40 meseci, a u grupi pacijenta muškog pola bila je 33 meseca. Nije utvrđeno da postoji statistički značajna razlika za OS u odnosu na pol pacijenata (Log rank = 2,280, $p > 0,05$) (Slika 12). DFI kod pacijenata ženskog pola bio je 29 meseci, a za grupu pacijenta muškog pola bio je 23 meseca. Nije utvrđeno da postoji statistički značajna razlika za DFI u odnosu na pol pacijenata (Log rank = 1,500, $p > 0,05$) (Slika 13)

Slika 12. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) svih pacijenata u odnosu na pol



Log rank = 2,280, $p > 0,05$

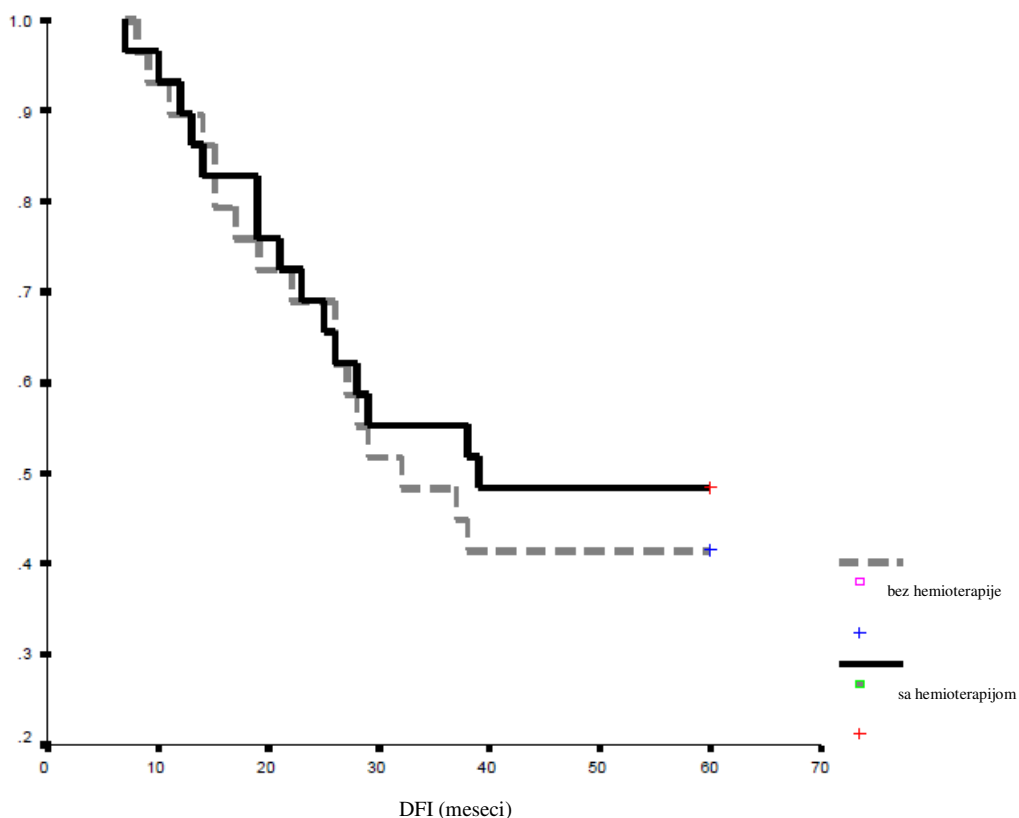
Slika 13. Period bez znakova bolesti kod svih pacijenata u odnosu na pol



U obe grupe (operisani i lečeni adjuvantnom terapijom i samo operisani) ukupno preživljavanje je statistički bolje kod pacijenta čija je bolest bila u stadijumu II i IIIa (mediana u grupi I bila je 43,0 meseca, a u grupi II 42 meseca) u poređenju sa ukupnim preživljavanjem pacijenata čija je bolest bila u stadijumu III b i IV (mediana u grupi I bila je 24,0 meseca, a u grupi II 24,0 meseca) (Log rank = 25,660; p < 0,01 za grupu I i Log rank = 28,300; p < 0,01 za grupu II). Period bez znakova bolesti (DFI) je takođe bio značajno duži kod pacijenata u grupi I čija je bolest bila u stadijumu II i IIIa (mediana 37,0 meseci) u poređenju sa pacijentima čija je bolest bila u stadijumu III bi IV (mediana 17,0 meseci). Petogodišnje preživljavanje pacijenta čija je bolest bila u stadijumu II i IIIa

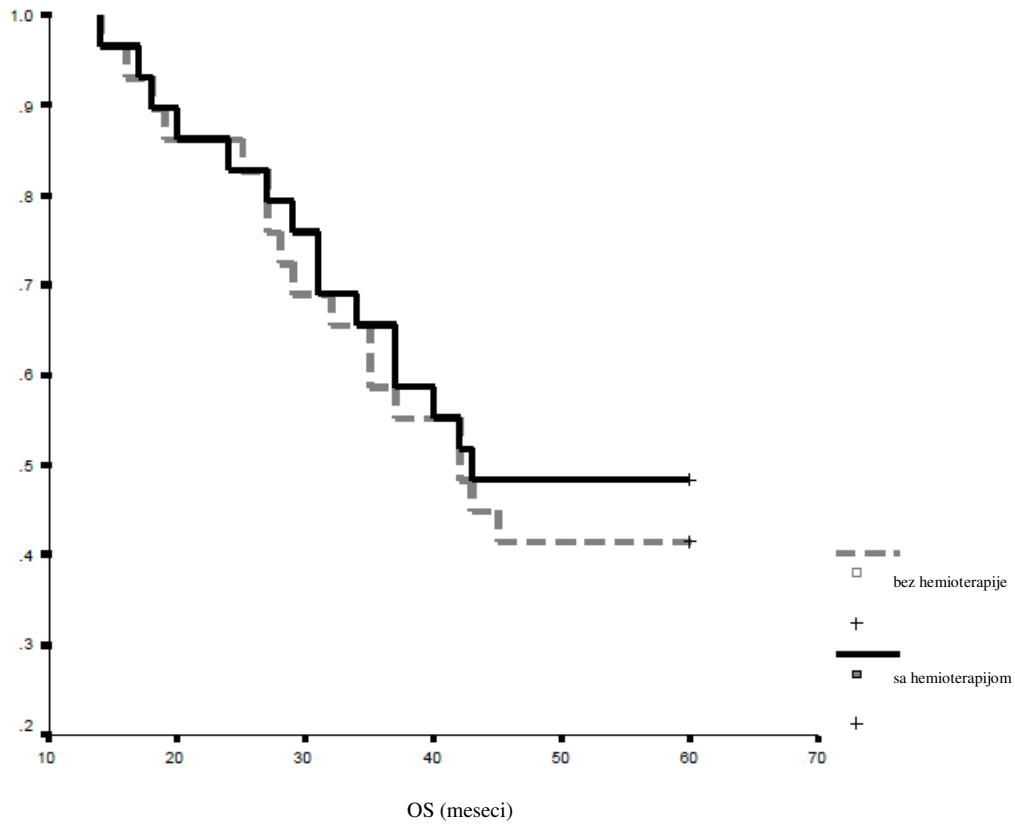
bilo je 48%, dok je kod pacijenata čija je bolest bila u stadijumu III bi IV bilo 0%. Analiziranjem pacijenta u stadijumu bolesti II i IIIa zaključili smo da nema značajne razlike u DFI između grupe I i grupe II. Srednja vrednost za DFI za pacijente iz grupe I bila je 39,0 meseci, a za pacijente u grupi II bila je 32, 0 meseci. (Log rank = 0,310; $p > 0,05$) (Slika 14). Takođe nije utvrđena značajna razlika u OS između ove dve grupe uzimajući u obzir stadijum bolesti II i IIIa. U grupi I OS bilo je 43,0 meseca, a za pacijente u grupi II bilo je 42, 0 meseci (Log rank = 0,210; $p > 0,05$) (Slika 15).

Slika 14. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u grupi I (operisani i lečeni adjuvantnom terapijom) i grupi II (samo operisani) - II i IIIa stadijum



Log rank = 0,310; $p > 0,05$

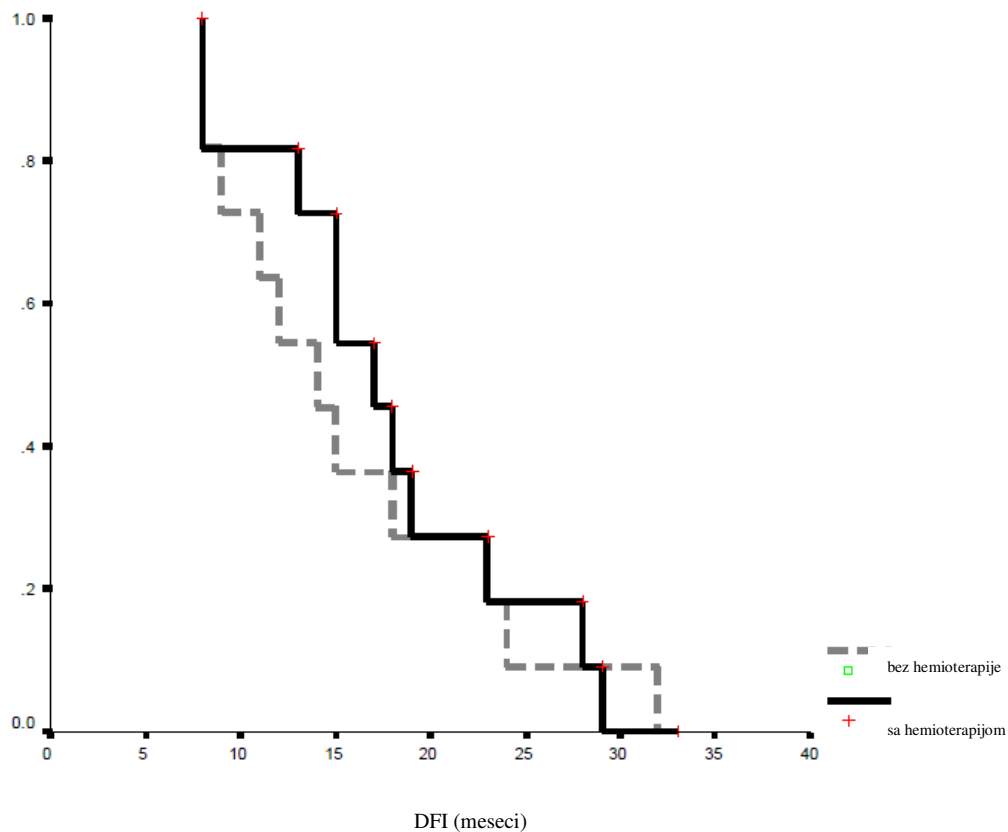
Slika 15. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u grupi I (operisani i lečeni adjuvantnom terapijom) i grupi II (samo operisani) - II i IIIa stadijum



Log rank = 0,210; p >One 0,05

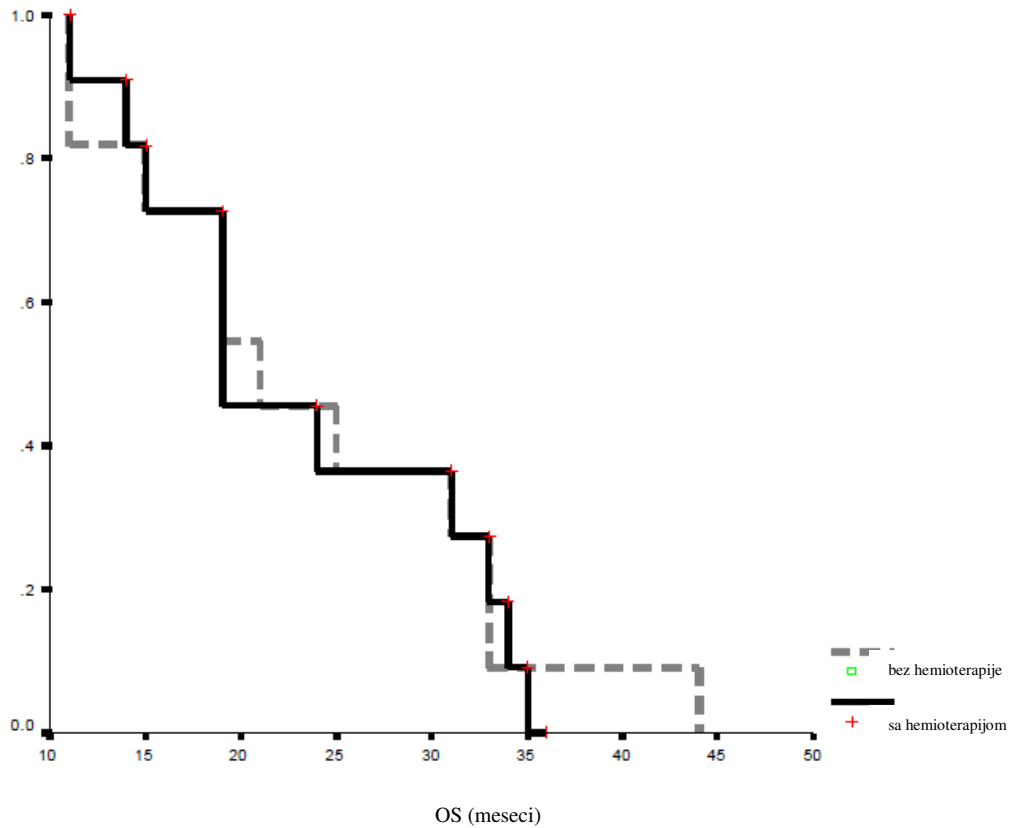
Nije nađena statistički značajna razlika za DFI između dve grupe za pacijente čija je bolest bila u stadijumu IIIb i IV (mediana je bila 18,0 meseci kod pacijenta iz grupe I i 14,0 meseci kod pacijenat iz grupe II, Log rank = 1,600; $p > 0,05$). (Slika 16). Takođe nije bilo statistički značajne razlike za OS između dve grupe za pacijente čija je bolest bila u stadijumu IIIb i IV (mediana je bila 24,0 meseci kod pacijenta iz grupe I i 21,0 meseci kod pacijenta iz grupe II, Log rank = 0,160; $p > 0,05$). (Slika 17)

Slika 16. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u grupi I (operisani i lečeni adjuvantnom terapijom) i grupi II (samo operisani) - samo IIIb i IV stadijum



Log rank = 1,600; $p > 0,05$

Slika 17. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u grupi I (operisani i lečeni adjuvantnom terapijom) i grupi II (samo operisani) - samo IIIb i IV stadijum



Multivariantni Cox regresioni model korišćen je za evaluaciju uticaja godina starosti, pola, histopatologije i stadijuma bolesti na klinički ishod ili smrtni ishod. Stadijum bolesti i broj pozitivnih limfnih žlezda bili su značajni prognostički faktori, dok starost, pol histopatološki nalaz, tip operacije i porodična istorija nisu pokazani kao značajni prognostički faktori. Uznapredovali stadijum bolesti (kod pacijenta u stadijumu II i III a stopa mortalita bila je 55,2%, a u stadijumu IIIb i IV svi pacijenti su umrli) i veći broj pozitivnih limfnih čvorova (srednja vrednost pozitivnih limfnih čvorova u grupi preživelih pacijenata bio je 5,2 i 8,8 u grupi preminulih) bili su značajni prognostički faktori za smrtni ishod (Tabela 12).

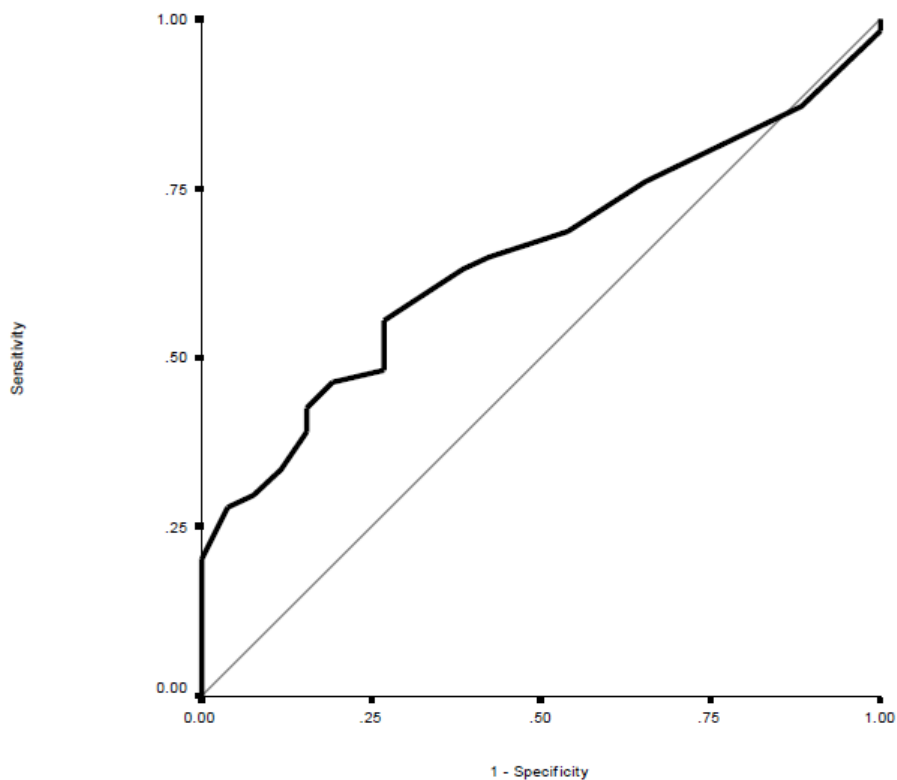
Tabela 12. Multivariantni Cox regresioni model za analizirane faktore

Table 2. Multivarian Cox regression model for analyzed factors

							95.0% CI for OR	
	B	SE	Wald	Df	P	OR	Lower	Upper
Age							.960	1.029
Gender	-.542	.315	2.955	1	.086	.582	.314	1.079
Stage	-1.396	.446	20.538	3	.000**	1.125	.417	2.617
HP	.418	.319	1.720	1	.190	1.519	.813	2.839
Surgery	-.409	.456	.804	1	.370	.664	.272	1.624
LN positive	.060	.021	8.099	1	.004**	1.063	1.019	1.107
Family history	-.262	.297	.782	1	.376	.769	.430	1.376

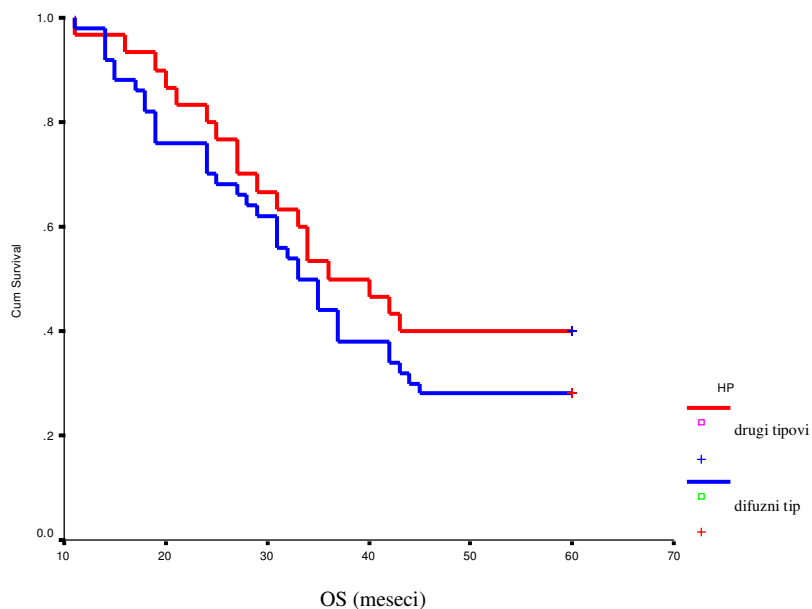
ROC kriva (AUC 0,648; $p < 0,05$) pokazala je da je da postoji rizik za smrtni ishod veći od 70% kada postoje više od tri pozitivna limfna čvora. Kod pacijenata koji imaju više od 3 pozitivna limfna čvora relativni rizik za smrtni ishod je dva puta veći u poređenju sa pacijentima kod kojih je nađeno manje od 3 pozitivna limfna čvora, a pacijenti sa 5 pozitivnih limfnih čvorova imaju tri puta veći relativni rizik dok pacijenti sa 8 pozitivnih limfnih čvorova imaju četiri puta veći relativni rizik za smrtni ishod (Slika 18).

Slika 18. –ROC kriva – senzitivnost i specifičnost rizika za smrtni ishod u pogledu broja pozitivnih limfnih čvorova



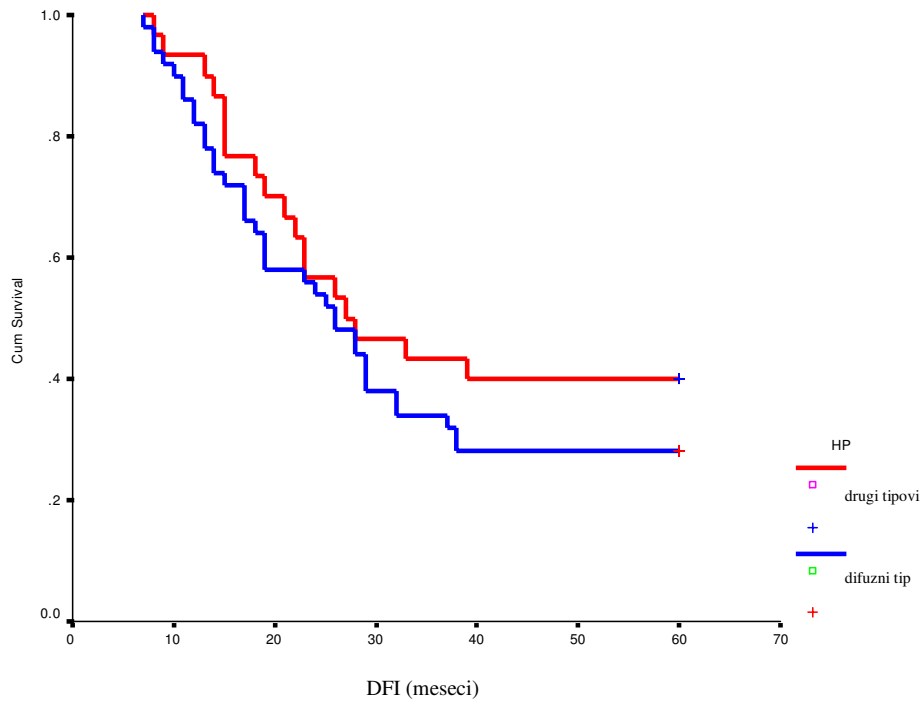
Kada se ispitanici sagledaju u celini pokušano je da se proceni da li histopatološki nalaz ima uticaja na ukupno preživljavanje. Nije nađena statistički značajna razlika za OS u odnosu na histopatološki nalaz. Kod pacijenata sa difuznim tipom karcinoma želuca imali su medianu OS 33 meseca, dok je mediana OS kod pacijenata sa drugim tipom karcinoma želuca bila 36 meseci (Log rank = 1,130; $p > 0,05$) (Slika 19). Takođe, kada se ispitanici sagledaju u celini pokušano je da se proceni da li histopatološki nalaz ima uticaja na trajanje perioda bez znakova bolesti- DFI . Nije nađena statistički značajna razlika, kod pacijenata sa difuznim tipom karcinoma želuca mediana za DFI bila je 26 meseci, dok je mediana za DFI kod pacijenata sa drugim tipom karcinoma želuca bila 27 meseci (Log rank = 1,130; $p > 0,05$) (Slika 20).

Slika 19. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u odnosu na patohistološki nalaz – difuzni tip karcinoma želuca naspram drugih tipova karcinoma želuca



Log rank = 1,130, $p > 0,05$

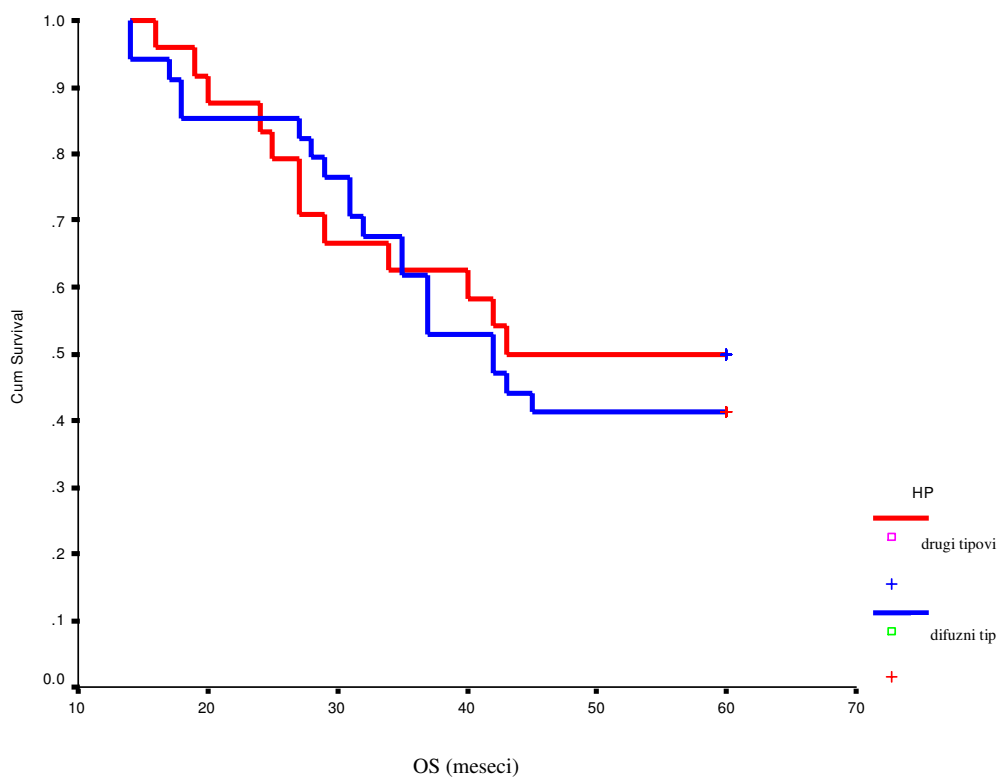
Slika 20. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u odnosu na patohistološki nalaz – difuzni tip karcinoma želuca naspram drugih tipova karcinoma želuca



Log rank = 1,130, $p > 0,05$

Takođe nije nađena statistički značajna razlika kada se upoređivalo OS u odnosu na histopatološki nalaz kod pacijenta čija je bolest u stadijumu II i III a (Log rank = 0,112, $p > 0,05$) što je ilustrovano grafikonom na slici 21.

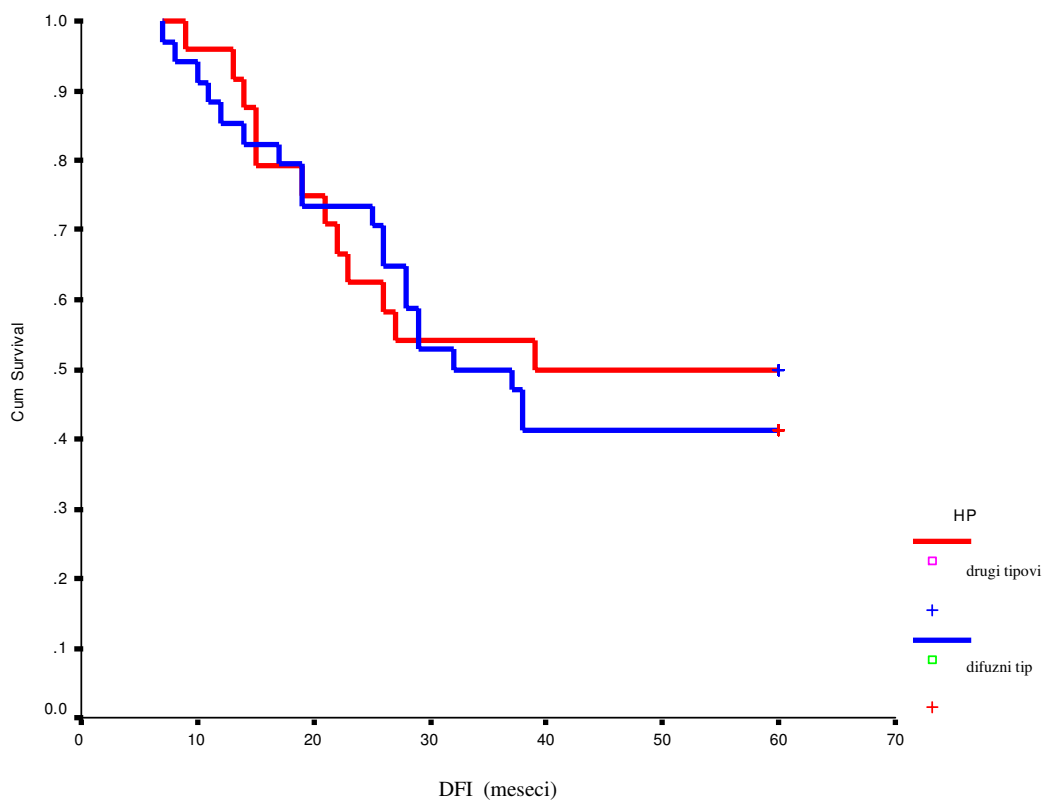
Slika 21. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u odnosu na histopatološki nalaz- difuzni tip karcinoma želuca stadijuma II i IIIa naspram drugih tipova karcinoma želuca istog stadijuma (difuzni tip -42 pacijenta, ostali tipovi -43 pacijenta)



Log rank = 0,112, $p > 0,05$

Nije nađena statistički značajna razlika kada se upoređivalo dužina trajanja perioda bez znakova bolesti u odnosu na histopatološki nalaz kod pacijenata čija je bolest u stadijumu II i III a (Log rank = 0,112, $p > 0,05$) što je ilustrovano grafikonom na slici 22.

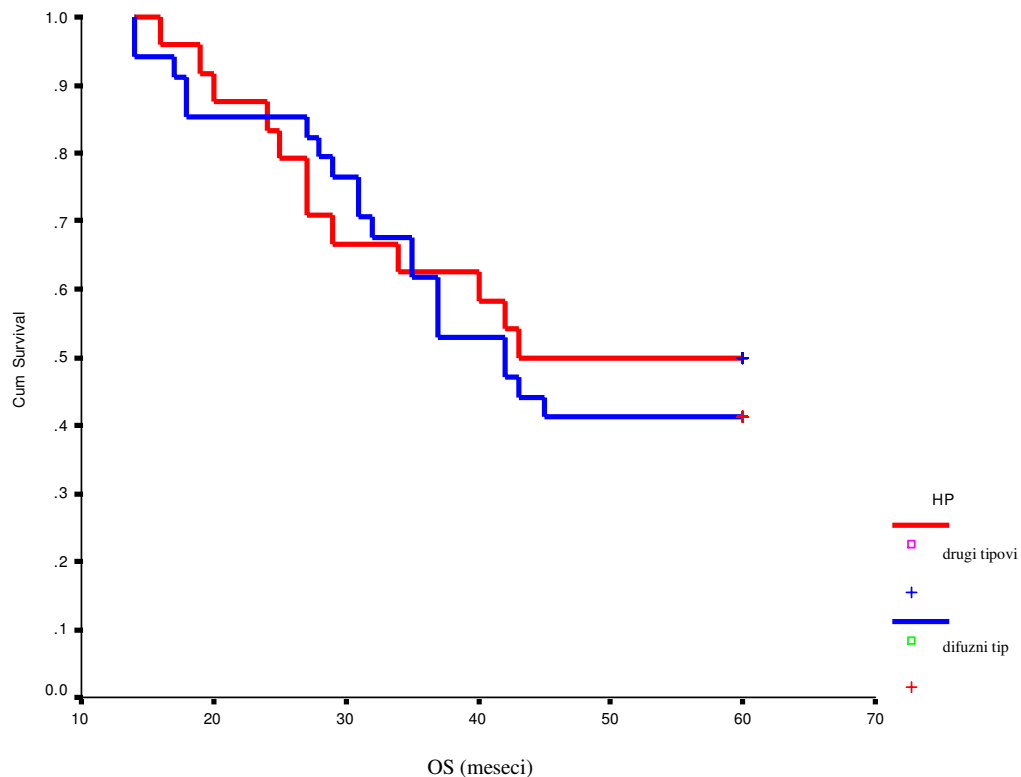
Slika 22. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u odnosu na histopatološki nalaz difuzni tip karcinoma želuca stadijuma II i IIIa naspram drugih tipova karcinoma želuca (),



Log rank = 0,200, $p > 0,05$

Nije nađena statistički značajna razlika kada se upoređivalo OS u odnosu na histopatološki nalaz kod pacijenata čija je bolest u stadijumu IIIb i IV (Log rank = 0,220, $p > 0,05$, slika 23).

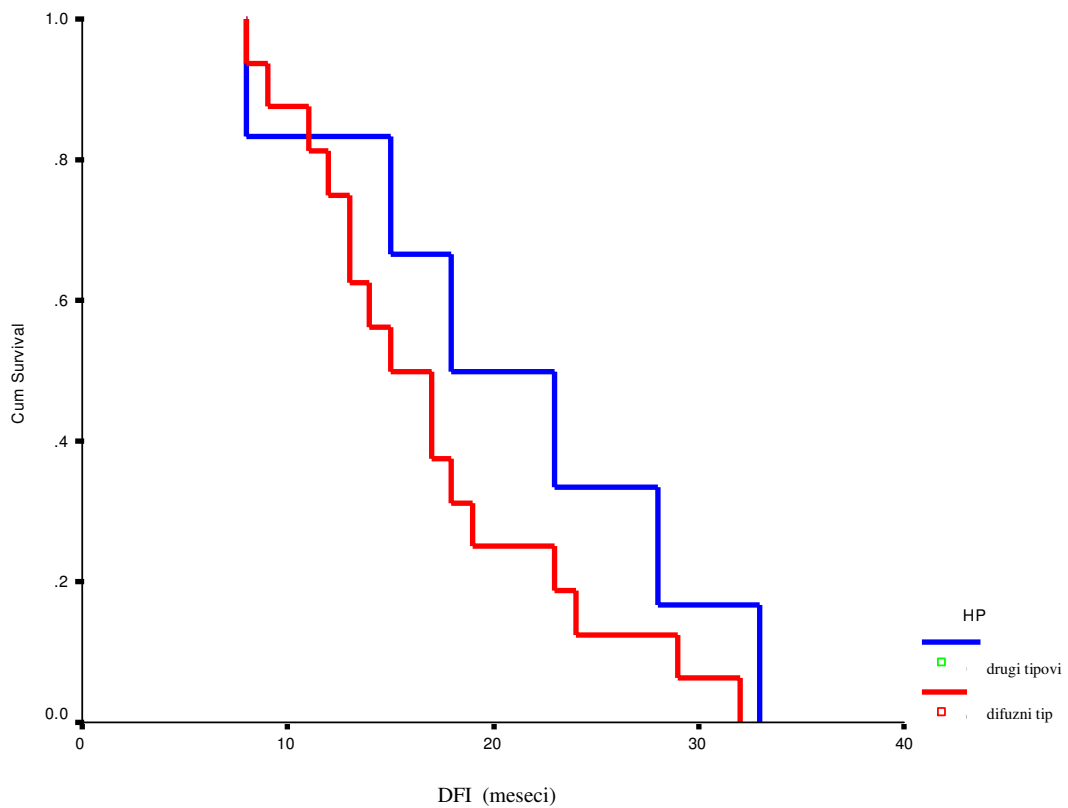
23. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u odnosu na histopatološki nalaz - difuzni tip karcinoma želuca stadijuma III b i IV naspram drugih tipova karcinoma želuca istog stadijuma (difuzni -24 pacijenta, ostali-31 pacijent)



Log rank = 0,220, $p > 0,05$

Nije nađena statistički značajna razlika kada se upoređivalo dužina trajanja perioda bez znakova bolesti u odnosu na histopatološki nalaz kod pacijenata čija je bolest u stadijumu III bi IV (Log rank = 1,300, $p > 0,05$, slika 24).

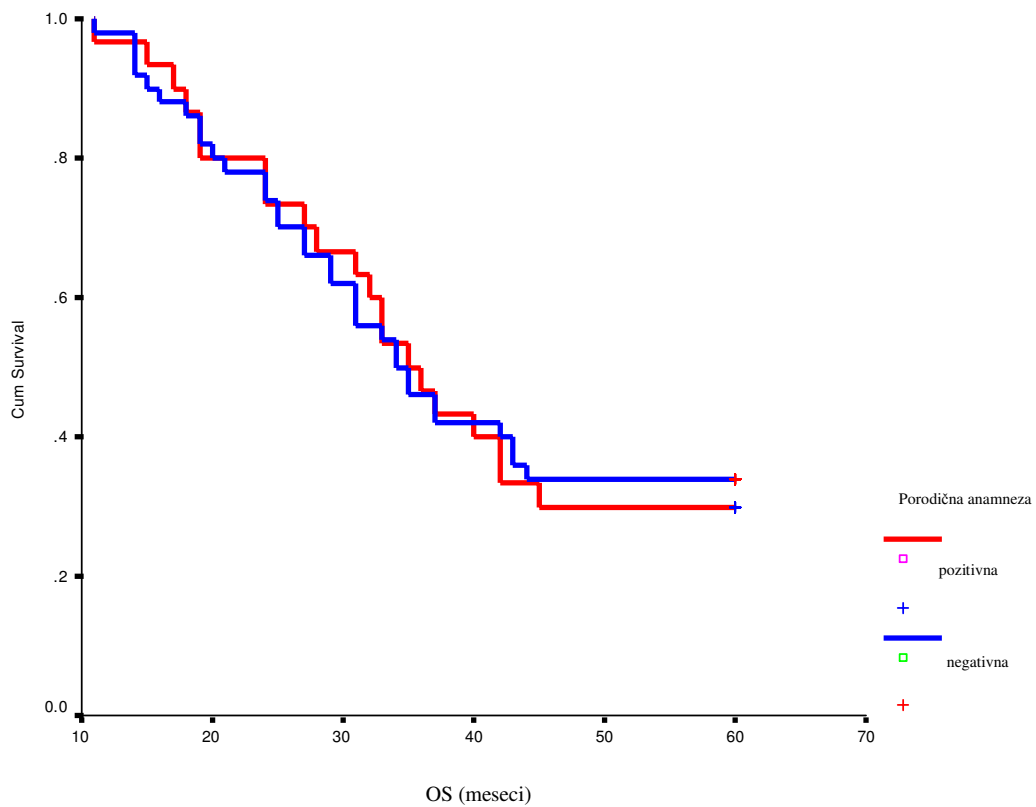
Slika 24. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u odnosu na u odnosu na histopatološki nalaz - difuzni tip karcinoma želuca stadijum 3b i 4 naspram drugih tipova karcinoma želuca istog stadijuma



Log rank = 1,300, $p > 0,05$

Nije nađena statistički značajna razlika kada se upoređivalo OS u odnosu na to da li je porodična anamneza pozitivna ili negativna (Log rank = 0,020, $p > 0,05$, slika 25).

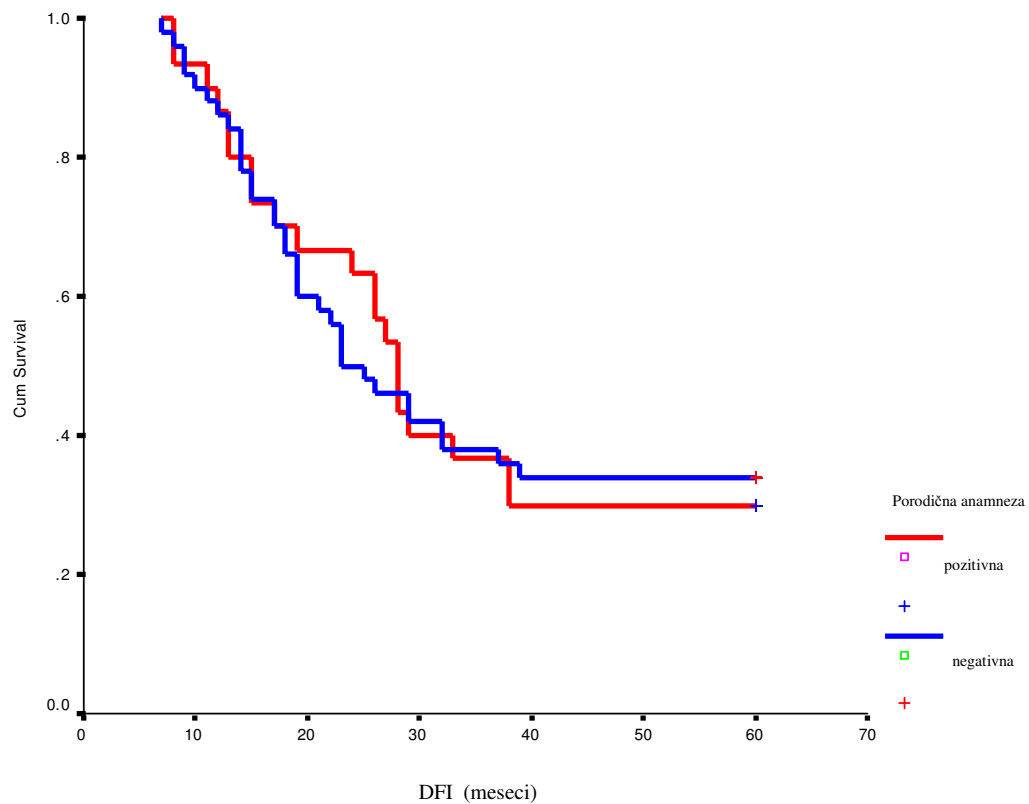
Slika 25. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u odnosu na porodičnu anamnezu (negativna porodična anamneza 34, pozitivna porodična anamneza 35)



Log rank = 0,020, $p > 0,05$)

Nije nađena statistički značajna razlika kada se upoređivala dužina trajanja perioda bez znakova bolesti u odnosu na to da li je porodična anamneza pozitivna ili negativna (Log rank = 0,020, $p > 0,05$, slika 26).

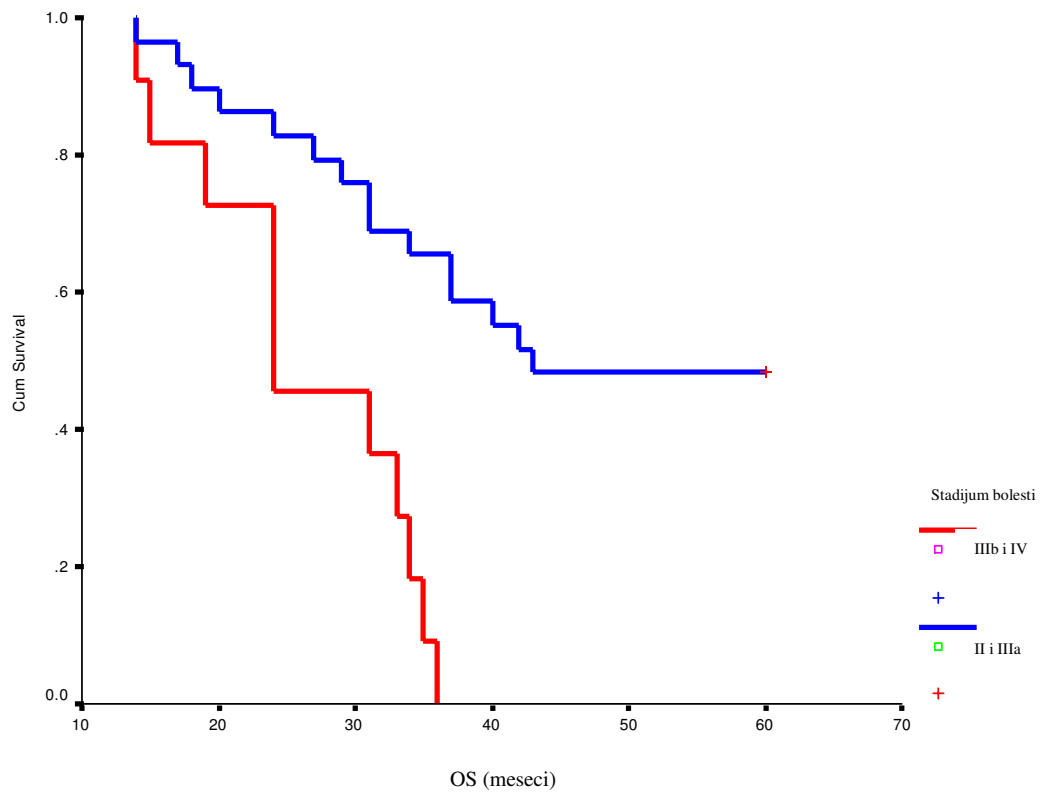
Slika 26. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u odnosu na porodičnu anamnezu (pozitivna 28, negativna 23)



(Log rank = 0,020, $p > 0,05$),

Nađena je visoko značajna statistička razlika za ukupno preživljavanje u okviru grupe pacijenata koji su primali hemioterapiju, a u odnosu na stadijum bolesti (Log rank = 14,310; $p < 0,01$, slika 27)

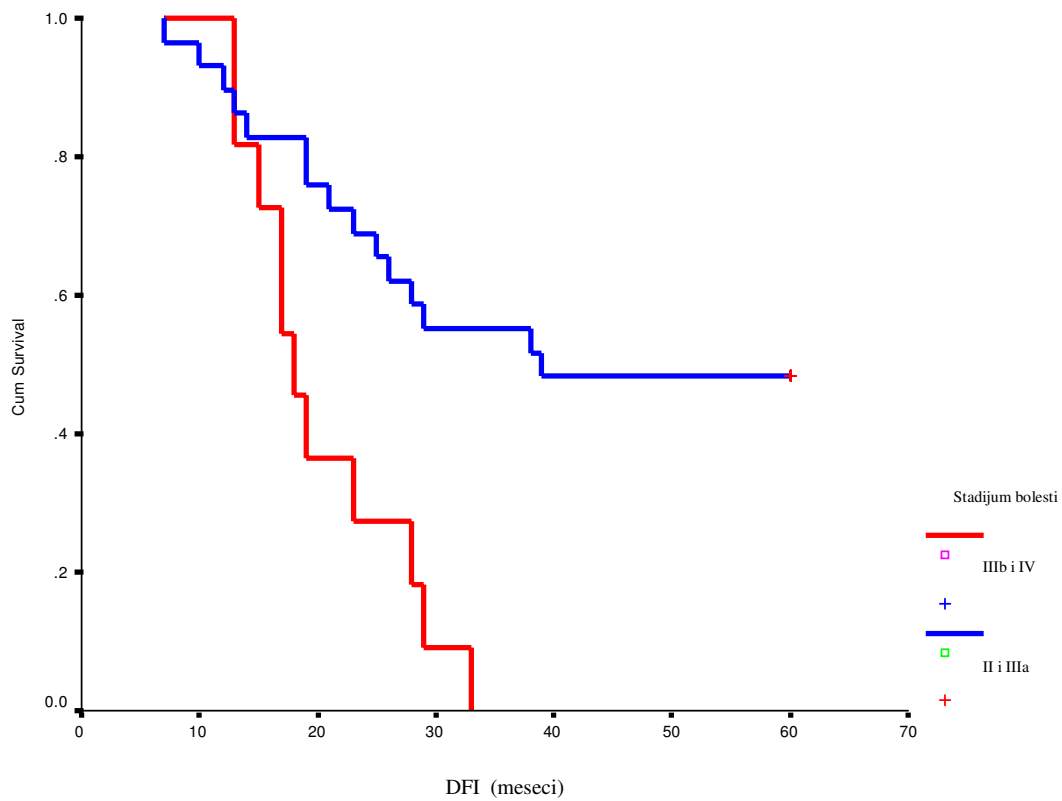
Slika 27. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u grupi pacijenata koji su primali HT u odnosu na stadijum bolesti (II i IIIa 43 meseca, a IIIb i 4 -24 meseca)



Log rank = 14,310; $p < 0,01$

Nađena je visoko značajna statistička razlika za dužinu trajanja perioda bez znakova bolesti u okviru grupe pacijenata koji su primali hemioterapiju, a u odnosu na stadijum bolesti (Log rank = 10,720; $p < 0,01$, slika 28).

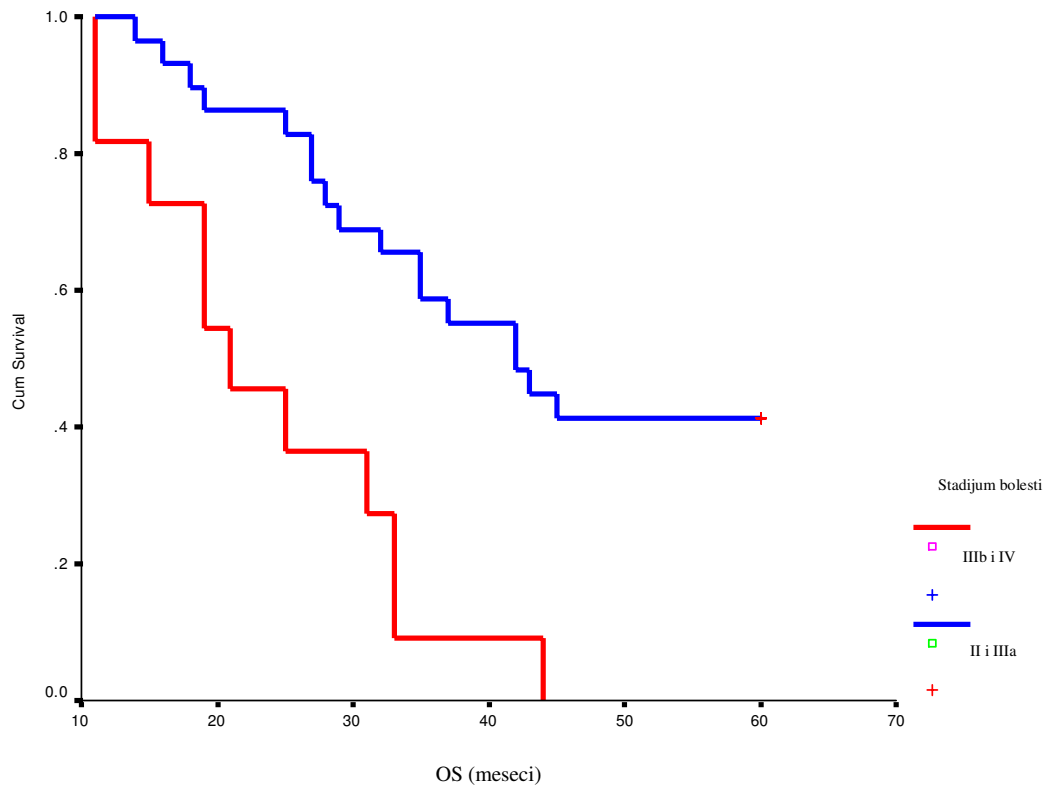
Slika 28. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u grupi pacijenata koji su primali HT u odnosu na stadijum bolesti (II i IIIa-39 meseci, IIIb i IV- 18 meseci)



Log rank = 10,720; $p < 0,01$

Nađena je visoko značajna statistička razlika za ukupno preživljavanje u okviru grupe pacijenata koji nisu primali hemioterapiju, a u odnosu na stadijum bolesti (Log rank = 13,280; $p < 0,01$, slika 29).

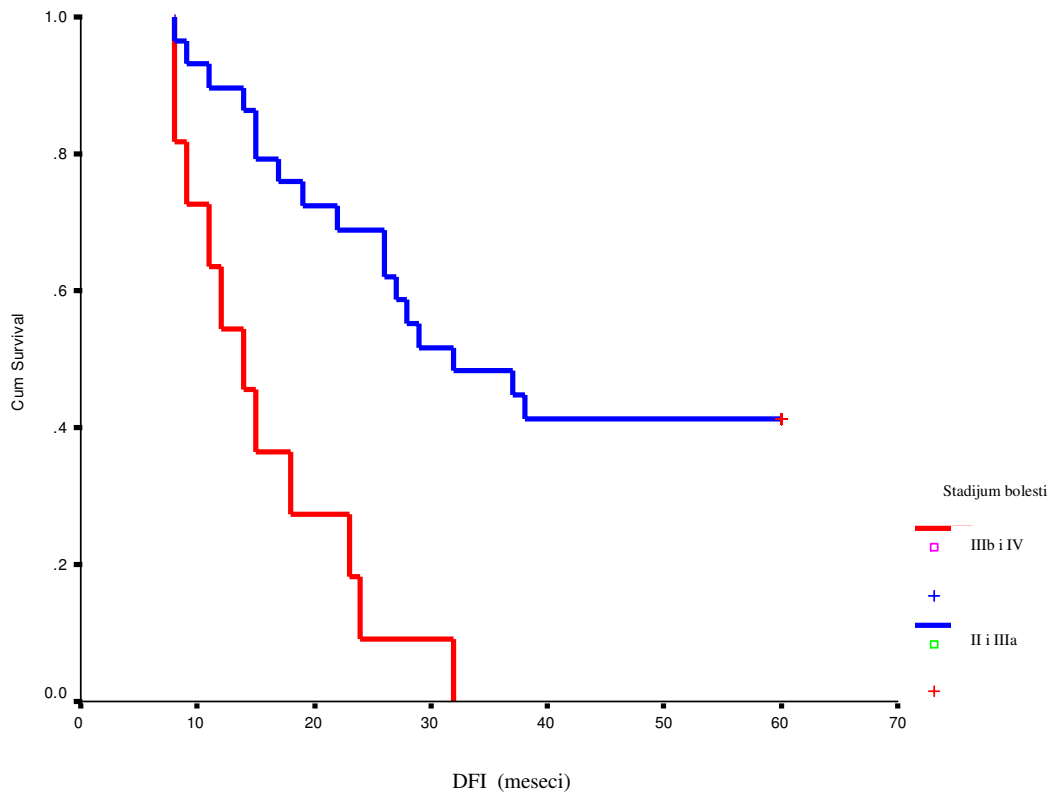
Slika 29. Ukupno preživljavanje (eng. overall survival –OS) u grupi pacijenata koji nisu primali HT u odnosu na stadijum bolesti (II i IIIa- 42 meseca, IIIb i IV-21 mesec)



Log rank = 13,280; $p < 0,01$

Nađena je visoko značajna statistička razlika za dužinu trajanja perioda bez znakova bolesti u okviru grupe pacijenata koji nisu primali hemioterapiju, a u odnosu na stadijum bolesti (Log rank = 15,560; $p < 0,01$, slika 30).

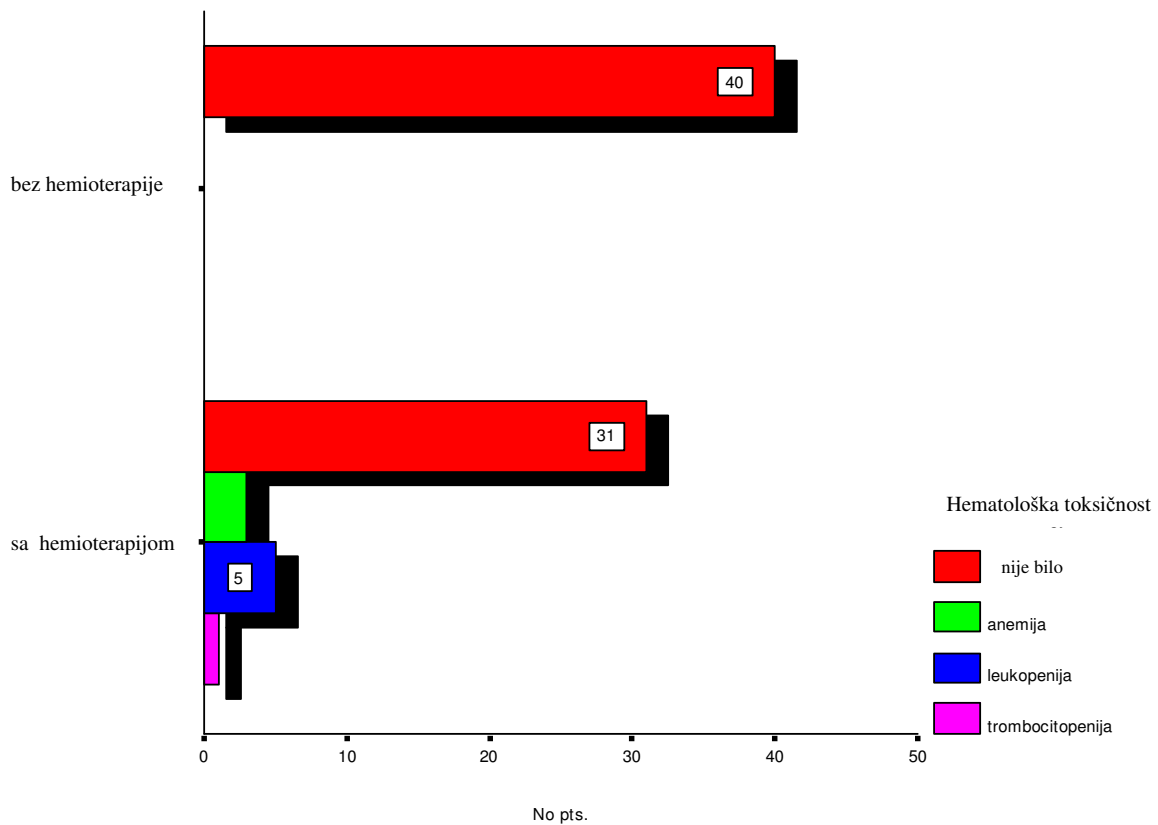
Slika 30. Period bez znakova bolesti (eng disease free interval-DFI) u grupi pacijenata koji nisu primali HT u odnosu na stadijum bolesti (II i IIIa-32 meseca, IIIb i IV-14 meseci)



Log rank = 15,560; $p < 0,01$

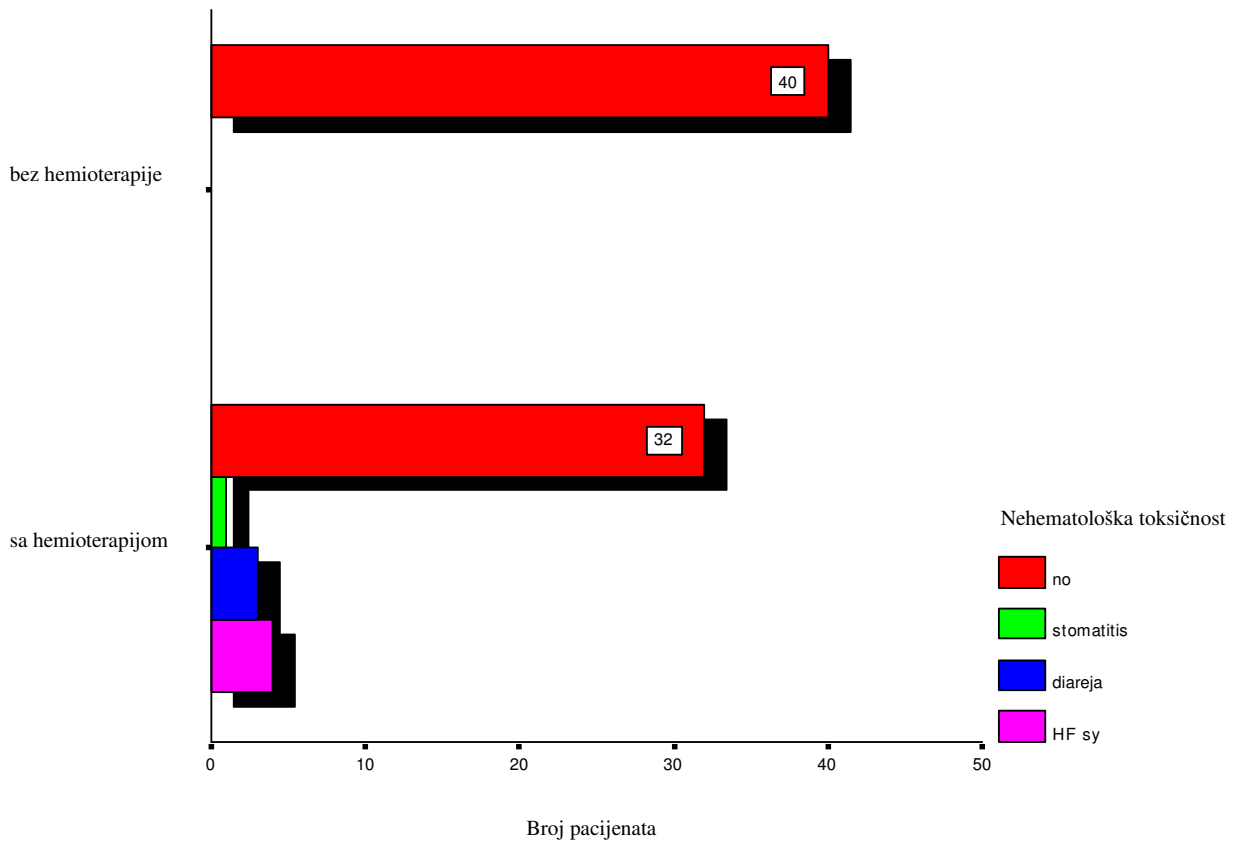
U grupi , u kojoj su bili pacijenti koji su primali adjuvantnu hemioterapiju, kod 8 pacijenata registrovana hematološka toksičnost gradusa 1 i 2, a kod tri pacijenta registrovana je nehematološka toksičnost gradus tri u vidu mukozitisa i proliva (slika 31 i 32).

Slika 31. Hematološka toksičnost



Dobijena razlika je statistički visoko značajna ($\chi^2 = 8,013$; $df = 1$; $p < 0,01$), hematološke promene dominiraju u grupi koja je primala adjuvantnu hemoterapiju

Slika 32. Nehematološka toksičnost



Dobijena razlika je statistički visoko značajna ($\chi^2 = 6,806$; $df = 1$; $p < 0,01$),
nehematološke promene dominiraju u grupi koja je primala adjuvantnu hemoterapiju.

DISKUSIJA

Karcinom želuca je jedan od najčešćih malignih tumora kako u svetu, tako i u našoj populaciji. Ujedno to je i maligni tumor u svetskoj populaciji koji je drugi po redu uzrok smrtnosti od svih malignih tumora. Ovako velika incidenca i mortalitet dovode ovo oboljenje u žižu medicinskog interesovanja za poboljšanje preživljavanja bolesnika sa karcinomom želuca.

Naše istraživanje je jedinstveno na našim prostorima, jer je obuhvatilo veliku seriju bolesnika sa karcinomom želuca lečenih f-FU protokolom, ukupno 115 bolesnika, od toga u nešto većem broju bolesnike muškog pola, što je i svojstveno samom oboljenju.

Istraživanje je pokazalo da neoadjuvantna terapija 5-FU protokolom kod bolesnika sa karcinomom želuca u stadijumu IIIb i IV ne utiče dodatno na preživljavanje (mediana je bila 18,0 meseci kod pacijenta iz grupe I i 14,0 meseci kod pacijent iz grupe II, Log rank = 1,600; $p > 0,05$). (Slika 7). Ona takodje ne utiče ni na OS u stadijumu IIIb i IV (mediana je bila 24,0 meseci kod pacijenta iz grupe I i 21,0 meseci kod pacijenta iz grupe II, Log rank = 0,160; $p > 0,05$). S druge strane, upravo ovi bolesnici imaju najlošije ukupno preživljavanje. Ovi rezultati nameću potrebu za realnim sagledavanjem terapijskih modaliteta kod bolesnika sa karcinomom želuca u IIIb i IV stadijumu i traganjem za novih HT protokolima.

Istraživanje je takodje pokazalo da je preživljavanje je istovetno u odnosu na pol, odnosno, da muškarci i žene imaju slične stope preživljavanja. Ova istraživanja su u skladu sa rezultatima drugih autora (198,199) Naše istraživanje je takodje pokazalo da

HP nalaz nema bitniju ulogu u preživljavanju bolesnika sa karcinomom želuca, što je takodje u skladu sa istraživanjima objavljenim u svetskoj literaturi.

U obe grupe (operisani i lečeni adjuvantnom terapijom i samo operisani) ukupno preživljavanje je statistički bolje kod pacijenta čija je bolest bila u stadijumu II i IIIa (mediana u grupi I bila je 43,0 meseca, a u grupi II 42 meseca) u poređenju sa ukupnim preživljavanjem pacijenata čija je bolest bila u stadijumu III b i IV (mediana u grupi I bila je 24,0 meseca, a u grupi II 24,0 meseca) (Log rank = 25,660; $p < 0,01$ za grupu I i Log rank = 28,300; $p < 0,01$ za grupu II).

Cilj primene adjuvantne hemioterapije jeste da se eliminišu eventualne mikrometastaze nakon radikalnog hirurškog lečenja karcinoma želuca (R0), a kako bi se poboljšalo ukupno preživljavanje i trajanje period bez znakova bolesti (eng. disease free survival – DFI). Tokom poslednjih godina i decenija istraživani su efekti različitih hemioterapijskih protokola u prevenciji pojave postoperativnih recidiva. Primena adjuvantne hemioterapije i kombinovane hemioradioterapije i dalje ostaje kontroverza iako je urađeno nekoliko randomizovanih studija u Evropi, SAD-u i Japanu koje su pokazale jasan benefit za ukupno preživljavanje u odnosu na samo radikalnu operaciju bez naknadne primene adjuvantne hemioterapije.

INT-0116 studija pokazale je da postoperativna hemioradioterapija u vidu 5-fluorouracil + leucovorin (5FU-LV) uz zračnu terapiju (RT) produžava period preživljavanja kod pacijenata koji su podvrgnuti radikalnoj resekciji zbog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja (193). U ovu studiju bilo je uključeno 556 bolesnika koji su nakon hirurškog zahvata ili praćeni ili su lečenih. Lečena

je skupina tretirana hemioterapijom sa 5-FU/425 mg/m²/dan i folnom kiselinom (20 mg/m²/dan) tokom 5 dana, zatim konkomitantnom (istovremenom) radiohemioterapijom 45 Gy/25 frakcija po 1,8 Gy/dan uz 5-FU (400 mg/m²/dan) i folnu kiselinu (20 mg/m²/dan) tokom prva 4 i zadnja 3 dana zračenja. Nakon radiohemioterapije aplicirana su još 2 ciklusa kao pre radiohemioterapije u razmacima od 28 dana. U studiju su bili uključeni bolesnici čija je bolest bila u stadijumu IB-IV M0; 70% bolesnika imalo je T3 ili T4-tumore, a 85% metastaze u limfnim čvorovima. Rezultati 3-godišnjeg ukupnog preživljavanja pokazuju da je medijan preživljavanja za bolesnike koji su bili samo operisani iznosio 27 meseci, a u operisanih i lečenih adjuvantnom hemioradioterapijom iznosio je 36 mjeseci (P =0,005). Medijana vremena bez recidiva bolesti u bolesnika koji su samo operisani bila je 19 meseci, a u bolesnika lečenih hemioradioterapijom 30 meseci (P<0,001). Revidirani rezultati INT-0116 prezentovani su na ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2004. godine sa medijanom praćenja ukupnog preživljavanja i perioda bez recidiva bolesti u trajanju od 7,6 godina.

Noviji su podaci potvrdili značajnu prednost pri liječenju adjuvantnom hemioradioterapijom, uz činjenice da je prednost nezavisna od T-stadijuma, N-stadijuma ili lokalizaciji tumora (proksimalni odnosno distalni) (194). Manjkavost ove studije je veliki procenat distalnih gastrektomija i heterogenost limfadenektomija. U ovom istraživanju za doktorsku disertaciju D2 gastnje gastrektomija bila je jedan od kriterijuma za uključivanje u samo istraživanje. Studija MAGIC pokazale je poboljšanje u smislu produženja DFS i OS kada se primeni po 3 ciklusa protokola ECF (epirubicin, cisplatin,

5FU) pre i nakon operacije kod pacijenata sa karcinomom želuca i donjeg dela ezofagusa (192).

Velika, međunarodna multicentrična meta analiza primene adjuvantne hemioterapije u lečenju karcinoma želuca potvrdila je apsolutnu korist od 6% za hemioterapiju koja se zasniva na primeni protokola sa 5-FU u poređenju sa samo operativnim lečenjem bez naknadne primene hemioterapije (HR 0.82, 95% CI 0.76–0.90; $P < 0.001$) i to kod svih testiranih podgrupa (195). Naše ispitivanje nije pokazalo ovu uspešnost kod svih podgrupa već samo kod pacijenta čija je bolest bila u stadijumu IIa i IIIb. Međutim, podaci GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group koja je i izvela meta analizu su ograničeni samo na pacijente lečene u ovom režimu do 2010. godine.

Di Costanzo i saradnici prijavili su rezultate svoje italijanske randomizovane faze III studije Italijanske grupe za onkologiju /GOIRC/. U ovoj studiji se kod pacijenata procenjivala efikasnost isključivo postoperativne, adjuvantne hemioterapije po PELF (cisplatin, epirubicin, leucovorin i 5-fluorouracil) protokolu u odnosu na one koji su samo postoperativno praćeni. Ova studija nije dala rezultat u smislu produženja trajanja perioda bez recidiva bolesti ili ukupnog preživljavanja kod pacijenta koji su prethodno radikalno operisani zbog karcinoma želuca.

Druga italijanska studija grupe autora na čelu sa Stefano Cascinuom imala je za cilj da poredi adjuvantnu, postoperativnu hemioterapiju za stadijume T2-T4, te N1-N3. Vrseno je poredjenje 2 hemioterapijska protokola sa jedne strane protokol sa mono 5-Fluorouracilom /Mayo protokol / i sa druge strane gore pomenuti PELF. Treba

napomenuti da je PELF protokol kada se primenjuje značajno toksičniji u odnosu na Mayo protokol u pogledu hematološke toksičnosti kao i drugih toksičnih manifestacija. Ukupno 201 bolesnik je randomizovan u grupu koja je primala PELF protokol , a 196 bolesnika u grupu sa Mayo protokolom. Nije bilo statističke značajnosti u pogledu petogodišnjeg preživljavanja između 2 protokola , ali je toksičnost bila značajnija u grupi koja je primala PELF , te je time i kvalitet života bio lošiji.

Upravo rezultati ove dve italijanske studije , a posebno ove druge su bili razlog da se dodje na ideju da se ispita dejstvo protokola sa 5-Fluorouracilom /Mayo protokol/ u adjuvantnom pristupu na populaciji naših bolesnika , koji pomenutu terapiju i inače standardno primaju prema indikacijama republičkog fonda zdravstvenog osiguranja.

Rezultati naše studije, koja je bila po dizajnu slična italijanskoj, slažu se sa rezultatima italijanske studije. 55% pacijenta bilo je podvrgnuto D2 resekciji ili je urađena i šira resekcija limfnih čvorova i mediana uklonjenih limfnih čvorovapo po pacijentu bila je veća od 15. Ova studije ne samo da je pokazala da primena PELF protokol kao adjuvantne hemioterapije ne može da poboljša preživljavanje pacijenata nego je takođe ukazano da se podaci dobijeni u okviru istraživanje uznapređovalog karcinoma želuca ne mogu koristiti kad se razmatra primena adjuvantne hemioterapije (196,197). Na osnovu iznesenih podataka mišljenja sam da ovi rezultati potvrđuju da različiti protokoli daju različite efekte na krajnji ishod. I dalje ostaje veliki problem homogenosti različitih protokola tako da mnoge i više varijabli mogu da utiču na modifikaciju rezultata.

ACTS-GC grupa u Japanu došla je do zaključka da je oralna primena fluoropimidina S-1 ,tokom jedne godine produžila preživljavanje kod pacijenata azijaca kojima je urađena D2 resekcija zbog karcinoma želuca u stadijumu II-III, što je i potvrđeno nakon petogodišnjeg praćenja. (198,199).

Slično, francuska studij ACORD pokazala je da istovremena primena preoperativne hemioterapije (5-FU/cisplatin) pre hirurgije daje rezultat u vidu značajnog produženja perioda bez recidiva i poboljšanje ukupnog preživljavanja u odnosu na to kada se pacijent leči samo operacijom. Stopa petogodišnjeg preživljavanja bila je 24% kod pacijenata koji su samo operisani i 38% kod pacijenata koji su primili preoprativno hemioterapiju (200) Korejska Studija Classic, u kojoj su bili praćeni operisani pacijenti sa karcinomom želuca gradus II ili III B, pokazala je da lečenje sa kapecitabinom i oksaliplatinom (Xelox) , smanjuje rizik od smrti za 34% tokom 5 godina kada se uporedi sa samo operacijom. Rezultati ove studije jasno ukazuje da adjuvantna primena XELOX-a, kao nove terapijske opcije za pacijente koji imaju resektabilni karcinom želuca kod kojih je izvršena D2 gastrektomija , ima benefit (201).

Jiang i saradnicu su upravo objavili rezultate velike meta-analize, u kojoj su analizirali rezultate dvanaest nezavisnih studija o neoadjuvantnoj terapiji u karcinomu želuca, sa ukupno 1755 bolesnika. Ova meta-analiza je pokazala da postoji značajno veće preživljavanje bolesnika sa karcinomom želuca kod kojih je uključena neoadjuvantna terapija (HR=0.72; 95% CI, 0.56-0.93, P=0.01) u poredjenju sa onima kod kojih je uradjena isključivo hirurška intervencija. Medjutim, procenat bolesnika sa 5FU protokolom u ovoj meta-analizi je vrlo mali, praktično ne utiče na rezultate analize, tako

da razlika koja n prvi pogled postoji izmedju naših i navedenih rezultata u praksi se ne može tumačiti na taj način, jer se ne radi o istim terapijskim protokolima. (202)

Rezultati našeg istraživanja koreliraju u potpunosti sa rezultatima Cascino-a i saradnika. (203) Oni su pokazali da iako bolesnici sa karcinomom želuca koji imaju najveći rizik za nastanak recidiva imaju i najveći benefit od davanja neoadjuvantne terapije, nažalost nemaju korist od 5-FU protokola. (203). Preživljavanje u našoj grupi je bilo nešto manje (oko 39 meseci) u odnosu na rezultate Cascino-a i saradnika, ali ipak značajno veće nego u nekim drugim studijama (204).

U našem istraživanju stadijum bolesti i broj pozitivnih limfnih žlezda bili su značajni prognostički faktori, dok starost, pol histopatološki nalaz, tip operacije i porodična istorija nisu pokazani kao značajni prognostički faktori. Uznapredovali stadijum bolesti (kod pacijenta u stadijumu II i III a stopa mortalita bila je 55,2%, a u stadijumu IIIb i IV svi pacijenti su umrli) i veći broj pozitivnih limfnih čvorova (srednja vrednost pozitivnih limfnih čvorova u grupi preživelih pacijenata bio je 5,2 i 8,8 u grupi preminulih) bili su značajni prognostički faktori za smrtni ishod.

Naši rezultati koreliraju sa nedavno objavljenim rezultatima velike kliničke studije Chen-a i saradnika (205), koji su takodje pokazali da stadijum bolesti i broj pozitivnih limfnih žlezdi korelira sa prognozom bolesti. U ovoj studiji koja je obuhvatila čak 936 bolesnika sa HP verifikovanim karcinomom želuca je pokazano da tzv. Indeks MLR (metastatic lymph node ratio) veći od 0,006 ima značajno lošiju prognozu kod bolesnika sa karcinomom želuca. MLR indeks direktno korelira sa brojem pozitivnih limfnih žlezdi identifikovanih u OP zahvatu.

Rezultati našeg istraživanja (ROC kriva (AUC 0,648; $p < 0,05$)) pokazali su da je rizik za smrtni ishod veći od 70% kada postoje više od tri pozitivna limfna čvora. Kod pacijenata koji imaju više od 3 pozitivna limfna čvora relativni rizik za smrtni ishod je dva puta veći u poređenju sa pacijentima kod kojih je nađeno manje od 3 pozitivna limfna čvora, a pacijenti sa 5 pozitivnih limfnih čvorova imaju tri puta veći relativni rizik dok pacijenti sa 8 pozitivnih limfnih čvorova imaju četiri puta veći relativni rizik za smrtni ishod.

Shodno ovome možemo apostrofirati značaj rane dijagnostike i rane radikalne operacije odnosno resekcije želuca, jer hirurški pristup, radikalnost i ekstenzivnost operacije imaju značajan efekat na preživljavanje bolesnika.

Efekat neoadjuvantne terapije je još uvek diskutabilan, a naši rezultati koji koreliraju sa rezultatima velikih međunarodnih studija bacaju posebno svetlo na nedovoljnu efiksnost neoadjuvantnih protokola koji se trenutno koriste. Stoga ovo istraživanje otvara više terapijskih dilema oko postojeće neoadjuvantne terapije kod bolesnika sa karcinomom želuca. Neophodna su nova istraživanja u ovom polju radi poboljšanja preživljavanja, ali i kvaliteta života ovih bolesnika.

ZAKLJUČAK

Protokol koji se najčešće koristi za postoperativnu adjuvantnu hemioterapiju u našoj zemlji i regionu jugoistočne Evrope za lečenje karcinoma želuca nakon potencijalno kurativne operacije želuca (D2 gastrektomije) je primena monoterapije sa 5-fluorouracilom. Naši rezultati ukazuju da ovaj protokol adjuvantne hemioterapije ne utiče značajno na ukupno preživljavanje pacijenata, a takođe ne produžava ni period bez znakova bolesti (DFI). Nađeno je smanjenje rizika od 10% za nastanak smrtnog ishoda i relaps bolesti i to je u skladu sa rezultatima metanalize koji se odnose na hemioterapeutike u čijoj su osnovi preparati platine. Naši rezultati otvaraju problem primene neodgovarajuće postoperativne adjuvantne hemioterapije u našoj zemlji i generalno u regionu jugoistočne Evrope i ukazuju na potrebu za potentnijim protokolima adjuvantne hemioterapije kao što su navedni u sklopu studije MAGIC i Clasic i njihove primene u svakodnevnoj onkološkoj praksi. Međutim, primena kombinovanih protokola koji su navedeni u ovim studijama nameće druge probleme ,a to su svakako farmakoekonomski. Ne može se izbeći , a da se ne pomene, da u državama jugoistočne Evrope, kojima pripada i Srbija zbog složene ekonomske situacije skuplji kombinovani protokoli nisu trenutno prihvatljivi. Sa druge strane, visoka stopa recidiva maligne bolesti kod pacijenata nakon radikalne hirurške intervencije ukazuje na potrebu da se primenjuje kombinovana terapija u vidu adjuvantne hemioterapije i radioterapije.

Na kraju treba naglasiti da primena monoterapije sa 5Fu, bez obzira na farmakoekonomske prednosti i nizak profil toksičnosti same terapije nema svrhu, što dokazuju rezultati ove studije.

LITERATURA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 08/04/2014.
2. Haenszel W. Migrant studies, in Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds): *Cancer Epidemiology and Prevention*, pp 194–207. Philadelphia, WB Saunders, 1982.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 21;12(3):354-62.
4. Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, Cook LS, Weiss NS. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 77.
5. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1277-84.
6. Kranenbarg EK, van de Velde CJ. Gastric cancer in the elderly. *Eur J Surg Oncol*.1998;24(5):384-90.
7. Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Kim NK, Heo DS, Lee JK, et al. Incidence estimation of stomach cancer among Koreans. *J Korean Med Sci*. 1991 Mar;6(1):7-14.
8. Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. Gastric cancer among the Japanese in Hawaii. *Jpn J Cancer Res*. 1995 Oct;86(10):916-23.
9. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije – Incidencija i Mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2010, Institut za zaštitu zdravlja Srbije “Dr Milan Jovanovic – Batut”, Beograd, 2011
10. Wayman J, Forman D, Griffin SM. Monitoring the changing pattern of esophagogastric cancer: data from a UK regional cancer registry. *Cancer Causes Control*. 2001;12(10):943-9.

11. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin.* 1997;47(1):5-27.
12. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12(2):111-27.
13. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer.* 1999;80(5):834-42.
14. Abdi-Rad A, Ghaderi-sohi S, Nadimi-Barfroosh H, Emami S. Trend in incidence of gastric adenocarcinoma by tumor location from 1969-2004: a study in one referral center in Iran. *Diagn Pathol.* 2006;1:5.
15. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA.* 1991 Mar 13;265(10):1287-9.
16. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002 Apr;11(2):235-56
17. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut.* 2002 Mar;50(3):368-72.
18. Lauren P. The two histological main types of gastric Carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
19. Munoz N, Correa P, Cuello C, Duque E. Histologic types of gastric carcinoma in high and low-risk areas. *Int J Cancer.* 1968 Nov 15;3(6):809-18.
20. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer.* 2001 Feb 2;84(3):400-5.
21. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Jul;128(7):765-70.

22. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975 Jul 12;2(7924):58-60.
23. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol*. 2006 Jan;14(1):21-33.
24. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jan-Feb;52(1):23-47.
25. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer*. 2004 May 1;109(5):737-41.
26. Howe HL, Wu X, Ries LA, Cokkinides V, Ahmed F, Jemal A, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1711-42.
27. Miller BA, Chu KC, Hankey BF, Ries LA. Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and Pacific Islander populations in the U.S. *Cancer Causes Control*. 2008 Apr;19(3):227-56.
28. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, Greenlee RT, Ries LA, Anderson RN, et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12 Suppl):3133-275.
29. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2204–2213.
30. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shiota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):196-201.
31. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett* 1995 ; 93 : 17 – 48.

32. Potter J, editor. World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund; 1997
33. Ito LS, Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Kodaera Y, Hirose K, et al. Dietary factors and the risk of gastric cancer among Japanese women: a comparison between the differentiated and non-differentiated subtypes. *Ann Epidemiol* 2003 ; 13 : 24 – 31.
34. Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y, Tokui N, Yoshimura T. Dietary factors and stomach cancer mortality. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 37 – 42.
35. Kneller RW, McLaughlin JK, Bjelke E, Schuman LM, Blot WJ, Wacholder S, et al. A cohort study of stomach cancer in a high-risk American population. *Cancer* 1991 ; 68 : 672 – 8.
36. Inoue M, Tajima K, Kobayashi S, Suzuki T, Matsuura A, Nakamura T, et al. Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer — data from a cohort study in Japan. *Int J Cancer* 1996 ; 66 : 309 – 14
37. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut*. 2010;59:39–48.
38. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(17):1344–1353
39. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States) *Cancer Causes Control*. 2001;12(8):721–732
40. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*.1997;72:565–73

41. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*.2008;19:689–701
42. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1404–13.
43. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007;120:128–32
44. Leung WK, Lin SR, Ching JY. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2004;53:1244–49.
45. Graham S, Haughey B, Marshall J. Diet in the epidemiology of gastric cancer. *Nutr Cancer*. 1990;13:19–34.
46. Risch HA, Jain M, Choi NW. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol*.1985;122:947–59.
47. Buiatti E, Palli D, Decarli A. A case- control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer*.1989;44:611–16.
48. Lunet N, Valbuena C, Carneiro F, Lopes C, Barros H. Antioxidant vitamins and risk of gastric cancer: a case-control study in Portugal. *Nutr Cancer*. 2006;55:71–77
49. Huang XE, Tajima K, Hamajima N, Kodera Y, Yamamura Y, Xiang J, et al. Effects of dietary, drinking, and smoking habits on the prognosis of gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2000;38(1):30-6.

50. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000 Dec 6; 92 (23): 1881-8
51. Lindblad M, Rodriguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2005;16:285–94.
52. Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut*. 2007;56:1503–11.
53. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7:97–102.
54. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992 Jul 1;70(1):50-5.
55. Rhyu MG, Park WS, Jung YJ, Choi SW, Meltzer SJ. Allelic deletions of MCC/APC and p53 are frequent late events in human gastric carcinogenesis. *Gastroenterology*. 1994;106:1584–88.
56. Ilyas M, Tomlinson IP. The interactions of APC, E-cadherin and beta-catenin in tumour development and progression. *J Pathol*. 1997;182:128–37.
57. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet*. 2004;41:508–17.

58. Guilford P, Hopkins J, Harraway J. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*.1998;392:402–405
59. Robertson EV, Jankowski JA. Genetics of gastroesophageal cancer: paradigms, paradoxes, and prognostic utility. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:443–49.
60. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol*. 2006;14:21–33.
61. McKie AB, Filipe MI, Lemoine NR. Abnormalities affecting the APC and MCC tumour suppressor gene loci on chromosome 5q occur frequently in gastric cancer but not in pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 1993;55:598–603.
62. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*.2010;105:1258–1264.
63. Kang HM, Oh TH, Seo JY, et al. Clinical factors predicting for neoplastic transformation of gastric hyperplastic polyps. *Korean J Gastroenterol*.2011;58:184–189.
64. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy*. 2004;36:390–396
65. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol*. 2000 Oct;53(5):255-61.
66. Sudo M, Chong JM, Sakuma K, Ushiku T, Uozaki H, Nagai H, et al. Promoter hypermethylation of E-cadherin and its abnormal expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 2004 Mar 20;109(2):194

67. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003 May-Jun;36(5 Suppl):S29-36; discussion S61-2.
68. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol*. 2006 May 21;12(19):2991-9.
69. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter Pylori. Lyon:International Agency for Research on Cancer. 1994:177-240.
70. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22:283–297.
71. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16 Suppl 1:3–15.
72. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176
73. Kuipers EJ. Helicobacter pylori and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 Suppl 1: 71-88
74. Sipponen P, Hyvärinen H. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 196: 3-6

75. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789
76. Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:45-51.
77. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283-297
78. Buckley MJ, O'Shea J, Grace A, English L, Keane C, Hourihan D, et al. A community-based study of the epidemiology of Helicobacter pylori infection and associated symptomatic gastroduodenal pathology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 May;10(5):375-9.132
79. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ.* 1994 Mar 19;308(6931):750-3.
80. Kurosawa M, Kikuchi S, Inaba Y, Ishibashi T, Kobayashi F. Helicobacter pylori infection among Japanese children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Dec;15(12):1382-5.
81. Olmos JA, Rios H, Higa R. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Argentina: results of a nationwide epidemiologic study. Argentinean Hp Epidemiologic Study Group. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Jul;31(1):33-7.

82. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet*. 2000 Jan 29;355(9201):358-62.
83. Vale FF, Vitor JM. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol* 2010; 138: 1-12
84. Peura DA, Crowe CE. *Helicobacter pylori*. In: Feldman MFL, Brandt LJ, editors. *Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2010: 833-845
85. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter Pylori*. Lyon:International Agency for Research on Cancer. 1994:177-240.
86. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita T, Tsukamoto T, et al. *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci*. 2007 Jun;98(6):790-4.
87. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1789-98.88
88. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol*. 2004 Feb 1;159(3):252-8.
89. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Sep;60(3):3-21.

90. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993 Mar;22(1):89-104.
91. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of Helicobacter pylori eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci.* 2005 Aug;50(8):1517-22.
92. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuolo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut.* 2005 Nov;54(11):1536-40.
93. Arkkila PE, Seppala K, Farkkila MA, Veijola L, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Jul;41(7):782-90.
94. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):392-7.
95. Suzuki H, Iwasaki E, Hibi T. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009;12(2):79-87.
96. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001 Sep 13;345(11):784-9.
97. Forman D, Pisani P. Gastric cancer in Japan--honing treatment, seeking causes. *N Engl J Med.* 2008 Jul 31;359(5):448-51.

98. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1636-44.
99. Siman JH, Engstrand L, Berglund G, Forsgren A, Floren CH. Helicobacter pylori and CagA seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Aug;42(8):933-40.
100. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Apr;34(4):353-60.
101. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, et al. An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1998 Feb 15;58(4):588-90.
102. Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, Uff JS, Shepherd NA, Barr H, et al. The significance of cagA(+) Helicobacter pylori in reflux oesophagitis. *Gut*. 2001 Sep;49(3):341-6.
103. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks LA, Feddersen RM. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut*. 1999 Aug;45(2):181-5. 105.
104. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, et al. Helicobacter pylori infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut*. 2001 Sep;49(3):330-4.

105. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 2003 Apr 5;326(7392):737.
106. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut*. 1997 Sep;41(3):277-80.
107. Bytzer P, Aalykke C, Rune S, Weywadt L, Gjorup T, Eriksen J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* compared with long-term acid suppression in duodenal ulcer disease. A randomized trial with 2-year follow-up. The Danish Ulcer Study Group. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Oct;35(10):1023-32.
108. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Jan;14(1):45-51.
109. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan;95(1):101-5.
110. Manes G, Mosca S, De Nucci C, Lombardi G, Lioniello M, Balzano A. High prevalence of reflux symptoms in duodenal ulcer patients who develop gastro-oesophageal reflux disease after curing *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis*. 2001 Nov;33(8):665-70.
111. Befrits R, Sjostedt S, Odman B, Sorngard H, Lindberg G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 2000 Dec;5(4):202-5.

112. Sasaki A, Haruma K, Manabe N, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun 15;17(12):1529-34.
113. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2002 Dec;97(12):2992-7.
114. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2005 Feb 14;11(6):791-6.
115. Weck MN, Gao L, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis: associations according to severity of disease. *Epidemiology.* Jul 2009;20(4):569-74.
116. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect Immun.* 1989 Apr;57(4):1119-25. 137
117. Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut.* 1998 Jul;43 Suppl 1:S56-60.
118. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 1997 Aug 7;388(6642):539-47.

119. Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1999 Jan 14;397(6715):176-80.
120. 123. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J, et al. The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1998 Jul;115(1):50-7.
121. Ito Y, Azuma T, Ito S, Miyaji H, Hirai M, Yamazaki Y, et al. Analysis and typing of the *vacA* gene from *cagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* isolated in Japan. *J Clin Microbiol*. 1997 Jul;35(7):1710-4.
122. Azuma T, Yamakawa A, Yamazaki S, Fukuta K, Ohtani M, Ito Y, et al. Correlation between variation of the 3' region of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* and disease outcome in Japan. *J Infect Dis*. 2002 Dec 1;186(11):1621-30.
123. Selbach M, Moese S, Hauck CR, Meyer TF, Backert S. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 2002 Mar 1;277(9):6775-8.
124. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science*. 2000 Feb 25;287(5457):1497-500. 138
125. Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* CagA antigen after *cag*-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Feb 1;97(3):1263-8.

126. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1430-4.
127. Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, Yamahashi Y, Saito Y, Higashi H, et al. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene*. 2007 Jul 12;26(32):4617-26.
128. Robinson K, Argent RH, Atherton JC. The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):237-59.
129. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S, et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol*. 1995 Jan;48(1):41-5.
130. Viala J, Chaput C, Boneca IG, Cardona A, Girardin SE, Moran AP, et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol*. 2004 Nov;5(11):1166-74.
131. Gao L, Weck MN, Nieters A, Brenner H. Inverse association between a pro-inflammatory genetic profile and *Helicobacter pylori* seropositivity among patients with chronic atrophic gastritis: Enhanced elimination of the infection during disease progression?. *Eur J Cancer*. May 7 2009
132. Kuck D, Kolmerer B, Iking-Konert C, Krammer PH, Stremmel W, Rudi J. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. *Infect Immun*. 2001 Aug;69(8):5080-7.

133. Yuan JP, Li T, Chen HB, Li ZH, Yang GZ, Hu BY, et al. Analysis of gene expression profile in gastric cancer cells stimulated with *Helicobacter pylori* isogenic strains. *J Med Microbiol*. 2004 Oct;53(Pt 10):965-74.
134. Ilver D, Barone S, Mercati D, Lupetti P, Telford JL. *Helicobacter pylori* toxin VacA is transferred to host cells via a novel contact-dependent mechanism. *Cell Microbiol*. 2004 Feb;6(2):167-74.
135. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Apr;3(4):320-32.
136. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2009 Sep 8;282(1):1-8.
137. Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002 Aug;123(2):414-24.
138. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*. 1993 Dec 17;262(5141):1892-5.
139. Aspholm-Hurtig M, Dailide G, Lahmann M, Kalia A, Ilver D, Roche N, et al. Functional adaptation of BabA, the *H. pylori* ABO blood group antigen binding adhesin. *Science*. 2004 Jul 23;305(5683):519-22.
140. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*. 1998 Jan 16;279(5349):373-7.

141. Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, et al. Helicobacter pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. Science. 2002 Jul 26;297(5581):573-8.
142. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Boren T, Rad R, Schepp W, et al. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Oct 26;96(22):12778-83.
143. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000 Mar 23;404(6776):398-402.
144. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology. 2003 May;124(5):1193-201.
145. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. J Physiol Pharmacol. 2006 Sep;57 Suppl 3:51-65.
146. Brzozowski T, Konturek PC, Kwiecien S, Konturek SJ, Pajdo R, Drozdowicz D, et al. Triple eradication therapy counteracts functional impairment associated with Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils. J Physiol Pharmacol. 2003 Mar;54(1):33-51.
147. Meining A, Morgner A, Miehle S, Bayerdorffer E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001;15(6):983-98.

148. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—
First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and
Prevention. *Cancer Res.* 1992 Dec 15;52(24):6735-40.
149. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of
gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 May 21;12(19):2979-90.
150. Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Juterek A, et al. Intestinal
metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J
Cancer.* 1994 May 1;57(3):324-9.
151. Gutierrez-Gonzalez L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more
than a simple phenotypic alteration. *Dig Liver Dis.* 2008 Jul;40(7):510-22.
152. Silva E, Teixeira A, David L, Carneiro F, Reis CA, Sobrinho-Simoes J, et al.
Mucins as key molecules for the classification of intestinal metaplasia of the stomach.
Virchows Arch. 2002 Mar;440(3):311-7.
153. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JJ. Relationships among
serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in
relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology.* 1982 Jul;83(1 Pt
2):204-9.
154. Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S, Mukai M, Inokuchi H, Miki K, et al.
Helicobacter pylori infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural
area of Japan. *Dig Dis Sci.* 1997 Jul;42(7):1383-7.

155. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol*. 2000 Feb;24(2):167-76.
156. Yamaguchi H, Goldenring JR, Kaminishi M, Lee JR. Identification of spasmodic polypeptide expressing metaplasia (SPEM) in remnant gastric cancer and surveillance postgastrectomy biopsies. *Dig Dis Sci*. 2002 Mar;47(3):573-8.
157. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007 Feb;12(1):1-15.
158. Rogers AB, Fox JG. Inflammation and Cancer. I. Rodent models of infectious gastrointestinal and liver cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Mar;286(3):G361-6.
159. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science*. 2004 Nov 26;306(5701):1568-71.
160. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. Opinion: migrating cancer stem cells - an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2005 Sep;5(9):744-9.
161. He YT, Hou J, Chen ZF. Trends in incidence of esophageal and gastric cardia cancer in highrisk areas in China. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17:71-76.

162. Maeda H, Okabayashi T, Nishimori I. Clinicopathologic features of adenocarcinoma at the gastric cardia: is it different from distal cancer of the stomach. *J Am Coll Surg.* 2008;206:306–10.
163. Adachi Y, Mori M, Tsuneyoshi M. Benign gastric ulcer grossly resembling a malignancy: a clinicopathological study of 20 resected cases. *J Clin Gastroenterol.* 1993;16:103–108.
164. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49
165. Ming SC. Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer.* 1977;39:2475–85.
166. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:651–74.
167. Stomach. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 120.
168. Springer Science LLC 2010, *Current Treatment Options in Oncology* (2010) 11:14-23
169. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):27-39.
170. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* 17 ed: Elsevier Saunders; 2004.
171. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg.* 1987 Aug;11(4):418-25.

172. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, et al. Distribution of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2006 May-Jun;53(69):468-72.
173. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer*. 1992 Sep 1;70(5):1030-7.
174. Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer*. 2000 Dec 1;89(11):2237-46.
175. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Outcome of prophylactic radical lymphadenectomy with gastrectomy in patients with early gastric carcinoma without lymph node metastasis. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1425-30.
176. Shimada S, Yagi Y, Honmyo U, Shiomori K, Yoshida N, Ogawa M. Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2001;4(2):54-9.
177. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):908-14.
178. 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.
179. Hartgrink HH, van de Velde CJ, 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*. 2004 Jun 1;22(11):2069-77.
180. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth

Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):921-32.

181. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998 Oct;228(4):449-61.
182. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Cho H, Okamoto K, Hagiwara A, et al. Long-term benefit of extended lymphadenectomy with gastrectomy in distally located early gastric carcinoma. *Am J Surg*. 2000 Aug;180(2):127-32.
183. Marubini E, Bozzetti F, Miceli R, Bonfanti G, Gennari L. Lymphadenectomy ingastric cancer: prognostic role and therapeutic implications. *Eur J Surg Oncol*. 2002 Jun;28(4):406-12.
184. Roukos DH. Extended (D2) lymph node dissection for gastric cancer: do patients benefit? *Ann Surg Oncol*. 2000 May;7(4):253-5.
185. Roukos D, Paraschou P. Extended lymph-node dissection in gastric cancer: standard, selective or unnecessary procedure? *Hepatogastroenterology*. 2000 May-Jun;47(33):904-6.
186. Roukos DH. Relevant prognostic factors in gastric cancer. *Ann Surg*. 2000 Nov;232(5):719-20.
187. Di Martino N, Izzo G, Cosenza A, Vincenzo L, Monaco L, Torelli F, et al. [Total gastrectomy for gastric cancer: can the type of lymphadenectomy condition the long-term results?]. *Suppl Tumori*. 2005 May-Jun;4(3):S84
188. W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*. 2006 May;93(5):559-63.
189. Biffi R, Chiappa A, Luca F, Pozzi S, Lo Faso F, Cenciarelli S, et al. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. *J Surg Oncol*. 2006 Apr 1;93(5):394-400.

190. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):583-92.
191. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol.* 2001;40(2-3):309-26.
192. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson m, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
193. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.
194. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease free survival (DFI) i overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: update of results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008) in *Proceedings of the ASCO gastrointestinal cancers symposium 2004.*
195. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:1729–1737.
196. Adjuvant treatment of High –Risk , radically resected Gastric Cancer patients with 5-Fluorouracil, Leucovorin, Cisplatin, and Epidoxorubicin in a randomised controlled trial - Stefano Cascinu, Roberto Labianca, Carlo Barone, Armando Santoro, and all , *Oxford journals of medicine, JNCI J . Natl Cancer Inst, vol. 99 , issue 8, 601-607*
197. Adjuvant chemotherapy in completely Resected Gastric Cancer : a Randomized Phase III trial Conducted by GOIRC- Francesco di Costanzo, Silvia gasperoni, Luigi Manzione, Giancarlo Bisagni, Roberto Labianca, Stefano Bravi , Enrico Cortesi, Paolo Carlini and all , *Oxford Journals of medicine, JNCI J. Natl Cancer Inst, volume 100, issue 6, 388-398*

198. Sacuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshihita T, Fuji M, Nashimoto A, et al Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1 an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820
199. Sacuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 29:4387–4393
200. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouche O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703. *J Clin Oncol*. 2007;25(18 Suppl):4510
201. Yung –Jue Bang, Young –Woo Kim, Han-Kwang Yang, Hyun Cheol Chung, Yung-Kyu Park, Kyung Hee Lee, Keun Wook Lee, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (Classic) : a phase 3 open label randomised controlled trial ,*The Lancet* 2012, vol 379, 315-321
202. Jiang L, Yang KH, Guan QL, Chen Y, Zhao P, Tian JH. Survival Benefit of Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Cancer of the Gastric and Gastroesophageal Junction: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Aug 20. [Epub ahead of print]
203. Lim L, Michael M, Leong T. Adjuvant therapy in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6220-32.
204. Cascinu S, Labianca R, Barone C, Santoro A, Carnaghi C, Cassano A, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with

5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epirubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Apr 18;99(8):601-7.

205. Chen CQ, Wu XJ, Yu Z, Bu ZD, Zuo KQ, Li ZY, Ji JF. Prognosis of patients with gastric cancer and solitary lymph node metastasis. *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 14;19(46):8611-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8611.



BEŽANIJSKA KOSA

**KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR
BEŽANIJSKA KOSA**

Bežanijska kosa, bb
11000 Beograd
Tel: +381 11 3010 777
Fax: +381 11 808 880

Beograd, 14.09.2014

Biografija

Rođen 26. jula 1966. godine u Nevesinju (Bosna i Hercegovina).

Medicinski fakultet u Sarajevu završio 1992. godine i stekao zvanje doktor medicine.

Specijalistički ispit iz interne medicine položio 1997. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu i stekao zvanje specijalista interne medicine.

Od 1998. godine stalno zaposlen u KBC „Bežanijska Kosa“ u Beogradu.

2007. Godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu odbranio rad iz uže specijalizacije pod nazivom „Procena efikasnosti i toksičnosti hemioterapije u lečenju metastatskog karcinoma želuca“ i stekao zvanje subspecijalista-onkolog.

Član ASCO (američko udruženje onkologa) i ESMO (evropsko udruženje onkologa), i drugih.

Autor brojnih radova iz oblasti onkologije objavljenih u domaćim i stranim časopisima.

Poslediplomske (doktorske) studije iz epidemiologije upisao 2007. godine i položio sve predviđene ispite.

Marta meseca 2013 od strane naučno nastavnog veća Medicinskog fakulteta odobrena tema doktorske disertacije pod naslovom - „PREDIKTIVNA VREDNOST DEMOGRAFSKIH I KLINIČKIH KARAKTERISTIKA BOLESNIKA OPERERISANIH OD KARCINOMA ŽELUCA NA RIZIK ZA NASTANAK RECIDIVA I UKUPNO PREŽIVLJAVANJE“.

Juna meseca 2014 godine ispunio uslov za odbranu doktorske disertacije objavom 2 naučna rada u austrijskom časopisu "Wulfenia"

dr. med Zoran Andrić

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Zoran Andrić _____

broj upisa _____ 07-DS-EP-01 _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

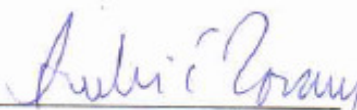
**PREDIKTIVNA VREDNOST DEMOGRAFSKIH I KLINIČKIH KARAKTERISTIKA BOLESNIKA
OPERERISANIH OD KARCINOMA ŽELUCA NA RIZIK ZA NASTANAK RECIDIVA I
UKUPNO REŽIVLJAVANJE**

rezultat sopstvenog istraživačkog rada,

- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, _15.09.2014_



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora _____ Zoran Andrić _____

Broj upisa _____ 07-DS-EP-01 _____

Studijski program _Epidemiologija_-Medicinski fakultet Beograd_____

Naslov rada **PREDIKTIVNA VREDNOST DEMOGRAFSKIH I KLINIČKIH KARAKTERISTIKA
BOLESNIKA OPERERISANIH OD KARCINOMA ŽELUCA NA RIZIK ZA NASTANAK
RECIDIVA I UKUPNO REŽIVLJAVANJE**

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, _____ 15.09.2014_



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:
PREDIKTIVNA VREDNOST DEMOGRAFSKIH I KLINIČKIH KARAKTERISTIKA BOLESNIKA OPERERISANIH OD KARCINOMA ŽELUCA NA RIZIK ZA NASTANAK RECIDIVA I UKUPNO REŽIVLJAVANJE

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

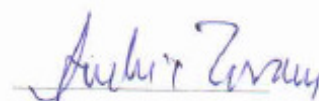
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, ____15.09.2014____



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. *
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.