

Stojan Potrč¹, Bojan Krebs², Tomaž Jagrič³

Žlezni rak želodca s kirurškega vidika

Surgical Aspects in Gastric Adenocarcinoma

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: žlezni rak želodca, resekcija, prognoza

Rak želodca je peto najpogostejše rakavo obolenje pri moških in šesto najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah. Pojavnost je v razvitem zahodnem svetu v upadu, kljub vsemu pa je umrljivost za to boleznijo še vedno precej velika in na določenih endemskih področjih dosega celo stopnjo pojavnosti. Vsa ta dejstva so zastrašujoča, še posebej, če pomislimo, da v Sloveniji to obliko raka pogosto odkrijemo v poznih stadijih. Šele v zadnjih letih je bil opazen majhen pozitiven trend pri zgodnjem odkrivanju, kljub temu pa zgodnje oblike te bolezni še vedno predstavljajo manj kot četrtno vseh primerov. Združevanje različnih načinov zdravljenja je omogočilo bolnikom dolgoročno preživetje. Tako iz specializiranih centrov poročajo tudi o 10-letnem preživetju pri 36 % bolnikov, ki so jim zaradi raka želodca opravili resekcijo v zdravo. Tudi v Sloveniji se bližamo takšnim vrednostim, ravno zaradi sodelovanja specialistov različnih strokovnosti, nenehnega izpopolnjevanja, uvajanja svetovnih onkoloških novosti, navsezadnje pa tudi zaradi lastnih raziskovalnih dosežkov. Še vedno ostajajo tukaj na osamljenem vrhu Japonci (navajajo do 70 % 5-letno preživetje po resekcijah želodca) in zdi se, da so mejnik, ki ga bo težko doseči, razlogov za to pa je več. V pričujočem prispevku so avtorji opravili celostni pregled na področju raka želodca s kirurškega vidika in ga podkrepili tudi z rezultati kirurškega zdravljenja 772 bolnikov z rakom želodca v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, ki so se zdravili v obdobju od 1. 1. 1992 do 31. 7. 2009. Pri 657 bolnikih je bila napravljena R0-resekcija. Pričakovano 5-letno preživetje bolnikov z R0-resekcijo je bilo za celotno 18-letno obdobje 42 %.

ABSTRACT

KEY WORDS: gastric adenocarcinoma, resection, prognosis

Gastric cancer is the fifth most prevalent male cancer and the sixth most prevalent female cancer. Although its prevalence is slowly declining in western countries, the mortality associated with it is still high and even reaches the incidence found in some endemic areas. These facts are daunting, especially considering the fact that in the majority of cases in Slovenia diagnosis is still made in a desperate stage. A slightly positive trend toward early diagnosis has been seen in recent years, but these patients represent less than a quarter of all cases. The multimodal approach to treatment has enabled long term survival of gastric cancer patients. In specialized centers, the 10-year survival after curable resections has been reported to be 36%. These outstanding results are also matched in Slovenia, owing to interdisciplinary coopera-

¹ Prim. doc. dr. Stojan Potrč, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor; stojan.potrc@ukc-mb.si

² Bojan Krebs, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Tomaž Jagrič, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

tion, continuous education, keeping up with oncological trends, and, finally, our own research. At the undisputed top are the Japanese with a cumulative 5-year survival of 70%. Their results are a milestone that will be difficult for others to reach and the reasons for this are diverse. In the following article, the authors provide a comprehensive overview of gastric cancer disease from the surgical perspective, substantiated by experience from the treatment of 772 patients at the Maribor University Clinical Centre in the period from 1 January 1992 to 31 July 2009. In 657 cases, R0 resection was accomplished and the 5-year survival for the studied 18-year period in patients with curable resection amounted to 42%.

UVOD

Približno 90 % tumorjev želodca je malignih in od tega jih je večina žleznih rakov (adenokarcinomov). Rak želodca je še vedno zelo pogost v določenih področjih vzhodne poloble in Južne Amerike, v zahodnem svetu pa se je pojavnost raka želodca v zadnjih nekaj desetletjih znižala. Kljub vsemu pa je umrljivost za to boleznijo še vedno precej velika in na določenih endemskih področjih dosega celo stopnjo pojavnosti (1, 2). Rak želodca je v svetu še vedno četrti najpogostejši rak in drugi po vrsti po vzrokih smrti med vsemi raki. Samo resekcija v zdravo (R0) lahko daje takšnim bolnikom upanje za dolgoročno preživetje (3). Izkazalo se je, da je standardizirano radikalno kirurško zdravljenje doseglo svoj vrh, zato se je v zadnjih desetih letih začelo uveljavljati multimodalno in posameznemu bolniku prilagojeno zdravljenje tudi na področju raka želodca (4).

EPIDEMIOLOGIJA

Čeprav je pojavnost raka želodca v svetu v upadu je še vedno četrti najpogostejši rak na svetu. V letu 2002 je za rakom želodca zbolelo skoraj milijon ljudi, okrog 700 tisoč jih je za to boleznijo istega leta umrlo. V določenih predelih sveta se pojavnost bolezni povečuje, v drugih pa močno upada. Tako je v nekaterih predelih Azije (Japonska, Kitajska, Koreja), Srednje in Južne Amerike (Kostarika, Čile) pojavnost še vedno visoka (> 70 na 100.000 prebivalcev), v zahodni Evropi, Severni Ameriki in na Novi Zelandiji pa je nizka (< 10 na 100.000 prebivalcev) (1). Tudi v Sloveniji je pojavnost žleznega raka želodca v preteklih desetletjih upadla. Najvišja je bila v prvi polovici šestdesetih let prejšnjega

stoletja (> 40 na 100.000 prebivalcev), do devetdesetih let pa je močno upadla (leta 1992: 25 na 100.000 prebivalcev), v glavnem na račun intestinalnega tipa in raka v distalnih delih želodca. Od takrat naprej je pojavnost upadala manj izrazito. V letu 2006 je bila 27,5 na 100.000 prebivalcev pri moških in 15,6 na 100.000 prebivalcev pri ženskah ter je še vedno nad povprečjem v Evropski uniji (3). Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je bilo leta 2006 471 na novo odkritih bolnikov z žleznim rakom želodca, kar ga uvršča na sedmo mesto med vsemi raki. V Sloveniji je peto najpogostejše rakavo obolenje pri moških in šesto najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah (3). Velika večina bolnikov z rakom želodca je starejših od 60 let (3–5). V nasprotju s padajočim trendom pojavnosti želodčnega raka v celoti, pa se v zadnjih tridesetih letih, predvsem v najrazvitejših državah, pojavnost žleznega raka na kardiji želodca veča. Razlike v pojavnosti med posameznimi geografskimi področji nakazujejo, da na zbolevanje vplivajo dejavniki iz okolja in način življenja, kar je v prvi vrsti pogojeno s stopnjo socialno-ekonomske razvitosti v posameznem področju (3, 6, 7). Tudi v Sloveniji opažamo nižjo pojavnost raka želodca v zahodnem delu države, kjer je življenjski standard višji (higienske razmere, okužba s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), prehranska osveščenost) kot v ostalih delih Slovenije (3, 7). Za razliko od ostalih delov želodca pa rak kardije želodca povezujejo z višjim socialno-ekonomskim položajem. Neposredni dejavniki tveganja zanj so debelost, hrana, bogata z živalskimi proteini in maščobami, ter gastroezofagealni refluks (7).

Podatki Registra raka Republike Slovenije za obdobje 2001–2005 govorijo, da ima več kot 75 % bolnikov ob diagnozi bolezen že v na-

predovali obliki (rak, ki ni omejen na sluznico). V tem obdobju je imelo 60 % bolnikov proti raku usmerjeno zdravljenje, pri ostalih pa je bilo možno samo simptomatsko zdravljenje. Petletno relativno preživetje bolnikov je bilo 26,4 %, 5-letno preživetje bolnic pa 32,8 %. Rezultati študije EUROCARE-4 za zbolele v obdobju 2000–2002 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z rakom želodca v evropskem povprečju (3).

ETIOLOGIJA

Sedanja stopnja znanja dovoljuje opredelitev, da določene spremembe na želodčni sluznici lahko pogojujejo nastanek raka želodca. Za razumevanje nastanka raka želodca je koristno poznavanje klasifikacije žleznega raka želodca po Laurenu na intestinalni in difuzni tip (8). Na nastanek intestinalnega tipa žleznega raka želodca, ki se pogosteje pojavlja pri moških in starejših bolnikih, lahko vplivajo prehrana (premalo maščob, močno soljena hrana, premalo proteinov, dimljeno meso, meso z žara, pomanjkanje vitaminov A in C, nitrati v hrani), razvade (kajenje, žgane pijače), neugodni vplivi iz okolja (izpostavljenost prahu, dušikovim oksidom, N-nitrozo spojinam in ionizirajočemu sevanju, delo v metalni in gumarski industriji) in prisotnost predrakavih stanj (okužba z bakterijo *H. pylori*, kronični atrofični gastritis, stanje po distalni resekciji želodca, Menetrierova bolezen, dedni nepolipozni rak debelega črevesa, adenom želodca, Gardnerjev sindrom, Peutz-Jeghersov sindrom) (3, 7, 9). Zato je razumljivo dejstvo, da gre upad pojavnosti predvsem na račun intestinalnega tipa po Laurenu, medtem ko je pojavnost difuznega tipa po Laurenu ostala stabilna. Za nastanek difuznega tipa žleznega raka želodca, ki se pogosteje pojavlja pri ženskah in mlajših bolnikih, pa je predvsem pomembna genetska podvrženost (mutacija gena za E-kadherin na kromosomskem odseku 16q22), značilna pa je tudi pogosta družinska obremenjenost z rakom. Nastane ob odsotnosti predrakavih sprememb, ki so sicer značilne za nastanek intestinalnega tipa raka želodca (7–9).

Skupna analiza podatkov iz 12 prospektivnih kohortnih raziskav je pokazala, da so okuženi s *H. pylori* šestkrat bolj podvrženi

nastanku raka želodca kot neokuženi (10, 11). Po mnenju nekaterih je bakterija *H. pylori* glavni etiološki dejavnik za nastanek 65–80 % vseh rakov želodca (brez raka kardije) (11, 12). Za rakom želodca bo v življenju zbolelo 1–2 % okuženih bolnikov. Zato je bila okužba s *H. pylori* že leta 1994 uvrščena na seznam predrakavih sprememb (12). Gre za okužbe, ki trajajo zelo dolgo časa, zato je posebno nevarna tista okužba, do katere pride že v otroštvu. Rezultati interventnih študij dokazujejo, da so predrakave spremembe (atrofija, intestinalna metaplazija) po odstranitvi okužbe s *H. pylori* vsaj delno reverzibilne. Ozdravitev okužbe lahko zmanjša možnost ponovitve raka želodca tudi pri bolnikih po endoskopski odstranitvi zgodnjega raka želodca (12).

Kronični atrofični gastritis tipa A in B se odvijata najpogosteje v področju korpusa in fundusa želodca s tem, da je tip B lahko multifokalen. Pri obeh tipih pride do morfoloških sprememb na sluznici v smislu atrofije in intestinalizacije sluznice, kar z displastičnimi spremembami lahko nadalje pripelje do razvoja rakavih celic v sluznici želodca. Na tako spremenjeni sluznici se s časom lahko razvije le intestinalni tip žleznega raka želodca (do 10 % v 10 letih) (9). Tveganje za nastanek raka na tako spremenjeni sluznici je večje pri mlajših bolnikih s kroničnim atrofičnim gastritisom, pri starejših pa je pojavnost enaka kot v splošni populaciji (13).

Neoplazija nizke in visoke stopnje sta povezani z rakom želodca v 20 in 80 % (9). Medtem ko hiperplastični polipi ne predstavljajo predrakave spremembe, je pri adenoma toznih polipih možna maligna preobrazba v 6–75 % (redko pri polipih <2 cm, pogosteje pri polipih >2 cm) (14).

Za Menetrierovo obolenje je značilna hipertrofija sluzničnih gub, hiperklorhidrija in izguba proteinov. Ob tem je prisotna tudi hiperplazija čašastih celic. Pri 15 % bolnikov je možen nastanek žleznega raka (15).

Pri bolnikih, ki so imeli pred več kot 20 leti resekcijo želodca, je verjetnost za nastanek raka za 4- (po Billroth I) do 8-krat (po Billroth II) večja kot v splošni populaciji (16).

Na genetsko predispozicijo pri nastanku difuznega tipa žleznega raka želodca se sklepa pri 4–8 % bolnikov z rakom želodca. V teh

primerih je bil do sedaj dokazan nastanek raka preko mutacije na genu za E-kadherin (17). Po tem vzorcu nastanka raka želodca so obojevali člani znane rodbine Napoleon. Verjetnost za nastanek raka je 70–80 % v toku 80 let.

Onkogeneza pri intestinalnem in difuznem tipu se nekoliko razlikujeta. Medtem ko poteka onkogeneza do zgodnjega karcinoma pri intestinalnem tipu preko vmesnih stopenj (intestinalna metaplazija in adenom), je potek onkogeneze pri difuznem tipu neposreden, brez vmesnih stopenj (18).

POMEMBNA DEJSTVA S PODROČJA ANATOMIJE

V okviru celostne obravnave bolnika z žleznim rakom želodca je pomembno poznavanje anatomije želodca, saj je osnova za enotno razumevanje samega bolezenskega procesa, kakor tudi za vse postopke v diagnostično terapevtskem posegu pri takšnem bolniku. S tem je mišljeno poznavanje določenih orientacijskih točk na samem organu, topografija zgornjega dela trebušne votline in regionalnih bezgavk, v katere žlezni rak želodca najpogosteje zaseva.

Želodec je vrečast organ, na katerem ločimo ezofago-gastrični prehod (kardija v širšem smislu), fundus, korpus, antrum in pilorični del. Ločimo malo in veliko krivino, sprednjo in zadnjo steno želodca. Na mali krivini je angularna guba, ki je na tem mestu ločnica med antrumom in korpusom želodca. Z onkološkega in kirurškega vidika delimo tumorje v področje ezofago-gastričnega prehoda (EGP) po Siewertu v tri segmente (EGP tip 1 do 3) (19). V praksi se je uveljavila delitev tumorjev glede na mesto pojavljanja v tumorje distalne tretjine (antrum), srednje tretjine (korpus) in proksimalne tretjine (EGP 2, 3 in fundus) (9). Tumor je lahko omejen na posamezen odsek želodca ali pa se širi preko več odsekov. Pri obravnavanju tumorjev ezofago-gastričnega prehoda pa je smiselna delitev po Siewertu (19).

Organi v neposredni sosesčini so tisti, v katere lahko tumor želodca neposredno zaseva. To so vranica, prečno široko črevo, jetra, trebušna prepona, trebušna slinavka, trebušna stena, nadledvični žlezi, ledvice,

tanko črevo in retroperitonej. Regionalne bezgavke delimo v tri skupine (20):

- prvo skupino tvorijo bezgavke ob mali in veliki krivini želodca;
- druga skupina so bezgavke ob celiakalnem trunkusu, arteriji *gastrica sinistra*, arteriji *gastrica dextra*, arteriji *hepatica communis* in arteriji *lienalis*;
- tretja skupina so bezgavke ob velikih žilah (aorta, vena kava, arterija *mesenterica superior*).

Po japonski klasifikaciji so regionalne bezgavke označene s številkami od 1 do 20 (21, 22). Pri tumorjih kardije želodca je treba predvsem pri S1-tumorjih upoštevati možnost zasevanja v mediastinalne bezgavke (23).

NAČINI ŠIRJENJA ŽLEZNEGA RAKA ŽELODCA

Širjenje raka želodca poteka v in skozi steno ter naprej v sosednje organe ali/in po potrebušnici (lat. *per continuitatem*), po limfnih žilah (limfogeno) ter po krvnih žilah (hematogeno).

Lokalno širjenje

Med difuznim in intestinalnim tipom raka obstajajo razlike glede širjenja tumorja. Intestinalni tip zaradi svoje omejene cirkumskriptne rasti sprva lokalizirano na steni želodca in ima nižjo tendenco širjenja kot difuzni tip. Difuzni tip ima višjo tendenco širjenja, predvsem skozi steno želodca preko seroze in v mezgovne žile v submukozi in serozi. Medtem ko intestinalni tip zaseva prej v jetra, difuzni tip zaseva po potrebušnici. Kar 60 % tumorjev želodca je ob postavitvi diagnoze razširjenih na serozo (9, 20, 24, 25).

Limfogeno zasevanje

Anatomija limfnih žil in bezgavk je pogojevana z embrionalnim razvojem in sledi premikom trebušnih organov *in utero* (26). Glavno zbirno področje za spodnji del požiralnika in želodec so bezgavke v področju celiakalnega trunkusa. Ločimo tri skupine bezgavk. Bezgavke v posameznih skupinah so označene s številkami. Mezgovnice se začnejo na nivoju submukoze in se združujejo na površini ste

ne želodca pod serozo. Zato je verjetnost prisotnosti zasevkov v bezgavkah tem večja, kolikor globlje v steno želodca se vrašča rakasta tvorba (mukoza 5 %, submukoza 20 %, mišičje 40 %, subseroza 70 %, seroza 90 %) (9, 20, 24, 25).

Oddaljeni zasevki

Do oddaljenih zasevkov pride pri neposrednem vraščanju tumorja v žile (preko sistema portalne vene) ali pa preko limfnega sistema (preko *ductus thoracicus*). Tako nastanejo v prvem primeru jetrni zasevki, v drugem pa pljučni zasevki.

Kadar tumor prerašča serozo, lahko zaseva v sosednje organe ali pa pride do zasevkov na potrebušnici. Ob prvi operaciji zaradi raka želodca ima 15 % bolnikov zasevke v jetrih (9, 25).

KLINIČNA SLIKA

Obolenje pri večini bolnikov (> 80 %) v začetku praviloma ne daje posebnih simptomov ali pa so to neznaki simptomi, ki jih lahko ima posamezni bolnik že dolga leta in jih sprejema kot nekaj običajnega (nespecifične bolečine, napenjanje, spahovanje). Pri tem je treba biti pozoren na kvantitativne in kvalitativne spremembe »običajnih simptomov« (2, 27).

Najpogostejši simptomi pri bolnikih z žleznim rakom želodca so hujšanje (> 60 %), bolečine v trebuhu (> 50 %), siljenje na bruhanje (> 30 %) in melena (> 20 %). Kronična sekundarna anemija je dokaj običajna (približno v 20 %), medtem ko je masivna nenadna krvavitev iz želodca zaradi žleznega raka redka (2, 9).

Motnje požiranja so pogoste pri tumorjih ezofago-gastričnega prehoda, uporno bruhanje zaužite hrane brez primesi žolča pa je znak motenega praznjenja želodca zaradi obstruktivnega procesa pred nivojem izhoda iz želodca ali na njegovem nivoju (2, 9, 27).

Pri bolnikih z lokalno zelo napredovalim tumorjem želodca se pri pregledu tipa rezistenca v zgornjem delu trebuha. Pri kliničnem pregledu lahko ugotovimo tudi prisotnost večjega ascitesa, ki najpogosteje govori za karcinoma peritoneja. V takih primerih se včasih otipa zadelitve v področju popka, ki so odraz zasevkov v bezgavkah ob popku (znak sestre Marije Jožefe). Kadar se obolenje po limfnih

poteh razširi navzgor proti vratu, lahko v levi supraklavikularni kotanji zatipamo povečano bezgavko (Virchowova bezgavka). Pri bolnikih, ki težko dihaajo in imajo perkutorno zamolknino v področju enega ali obeh spodnjih delov prsnega koša, lahko posumimo na nabiranje tekočine v plevralni votlini (fluidotoraks), kar pri bolniku z napredovalim rakom želodca lahko govori za karcinoma plevre (2).

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Presejalnih preiskav za iskanje zgodnjih oblik žleznega raka želodca po vzoru iz Japonske (endoskopija, rentgenski pregled želodca z dvojnimi kontrastom) v naši državi pa tudi drugod v zahodnem svetu ne izvajamo. Pri sumu na rakavo obolenje želodca je preiskava izbora endoskopski pregled (ezofago-gastro-duodenoskopija) z odščipom sumljivega tkiva za histološki pregled. Ko je bolezen endoskopsko ugotovljena in histološko potrjena, je treba sprožiti diagnostični postopek, ki zajema:

- natančno anamnezo in klinični pregled bolnika,
- osnovne laboratorijske preiskave krvi (krvna slika, proteinogram, ionogram, urea, kreatinin, jetrni testi, krvni sladkor),
- teste strjevanja krvi (protrombinski čas, trombinski čas, število trombocitov),
- določitev krvne skupine,
- določitev tumorskih označevalcev (CEA, Ca 19-9),
- opredelitev lokalne in sistemske zamejitve obolenja s slikovnimi preiskavami (ultrazvok, endo-ultrazvok, rentgenski posnetek pljuč in srca, računalniška tomografija, magnetna resonanca, pozitronska emisijska tomografija),
- opredelitev splošne sposobnosti takega bolnika in po potrebi ustrezno medicinsko pripravo bolnika za zdravljenje (EKG, posvet z internistom, anesteziologom in fiziotrom) in
- psihološko podporo.

Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom bolnika lahko pridobimo dragocene podatke (alergije, dodatne bolezni, prejšnje operacije, zdravlila, stanje prehranjenosti, hidriranost, prekrvlenost itd.) ter si že na osnovi teh podatkov ustvarimo dobro sliko

o obolenju samem in o splošni sposobnosti za zdravljenje (28). To nadgradimo z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami krvi in testi strjevanja krvi (prisotnost anemije, motene funkcije posameznih organov itd.).

Tumorski označevalci CEA in Ca 19-9 so povišani pri približno polovici bolnikov z žleznim rakom želodca. Kadar so zelo povišani, so lahko odraz visoke agresivnosti tumorja. Po resekciji v zdravo običajno padejo na normalne vrednosti. Pri takih bolnikih je ponovno povišanje označevalcev v obdobju po operaciji lahko odraz ponovitve obolenja (9).

Za opredelitev lokalne zamejitve obolenja se najpogosteje poslužujemo endo-ultrazvoka (EUZ) in računalniške tomografije (CT) ali magnetne resonančne preiskave (MR). EUZ je lahko ob dobro usposobljenem preiskovalcu zelo koristna metoda za ugotavljanje globine tumorske infiltracije na sami steni želodca in za ugotavljanje sumljivih bezgavk v okolici tumorja. Zamejitev, ugotovljena z EUZ, se ujema s patohistološkim stadijem pri 75-80 % bolnikov (29-32). CT ni tako natančna preiskava za ugotavljanje globine infiltracije na steni želodca (<70 %), dobro pa pokaže velikost tumorja in preraščanje v druge organe, ascites, bezgavke (natančnost v velikem razponu: 25-85 %) in metastaze v jetrih (9, 33). Za opredelitev lokalne zamejitve je nepogrešljiv pri tumorjih ezofago-gastričnega prehoda.

V preteklosti smo se pri opredelitvi sistemске zamejitve raka želodca zadovoljili z ultrazvočno (UZ) preiskavo trebuha in smo CT uporabljali izbirno, pri z UZ abdomna utemeljenem sumu na ascites ali jetrne metastaze. V zadnjem času pa se kot standard za sistemsko in lokalno zamejitev obolenja uveljavlja CT-preiskava trebuha (33). Kadar pri rentgenskem posnetku (RTG) pljuč posumimo na metastaze v pljučih, to preverimo s CT prsne ga koša (9, 33). Pozitronska emisijska tomografija s CT (PET CT) je lahko v pomoč predvsem v nejasnih primerih suma na sistemski razsoj obolenja (34).

Glede na to, da se žlezni rak želodca pojavlja predvsem pri starejših bolnikih s pridruženimi obolenji, ki neredko živijo v slabših razmerah ali pa so bili v življenju podvrženi negativnim vplivom iz okolja, je nujno potrebno že zgodaj pred operacijo pričeti z ustre-

no, za posameznega bolnika prirejeno, medicinsko pripravo za kirurško in onkološko zdravljenje (9, 35).

Ponekod imajo na voljo ustrezen izšolan kader, ki zagotavlja podporo bolnikom z rakavim obolenjem v celotnem diagnostično-terapevtskem postopku. V ustanovah, kjer takšnega kadra ni, mora to dodatno nalogo prevzeti ekipa, ki zdravi takšnega bolnika.

KLASIFIKACIJE PRI ŽLEZNEM RAKU ŽELODCA

Klasifikacije pri zgodnjem in napredovalem raku želodca

Zgodnji rak želodca (angl. *early gastric cancer*) je tumor, ki v globino stene želodca ne prerašča preko submukoze, ne glede na prisotnost metastaz v bezgavkah (9, 20, 24). Kadar se tumor razrašča samo v mukozo, je pogostost metastaz v bezgavkah <5 %, če pa se razrašča tudi v submukozi, je pogostost metastaz okoli 20 %. Več kot polovica zgodnjih rakov želodca se nahaja v spodnji tretjini želodca. V 5-8 % se pojavljajo multifokalno.

Kadar tumor prerašča preko submukoze v mišično plast, govorimo o napredovalem raku (angl. *advanced gastric cancer*). Verjetnost metastaz v bezgavkah raste z globino vraščanja v steni želodca (T2a: do 40 %; >T2a: 70-90 %) (9, 20, 24, 25).

Endoskopska klasifikacija zgodnjega raka želodca

Na osnovi makroskopskega izgleda pri endoskopiji delijo japonski avtorji zgodnji rak v:

- tip I – raste nad nivojem notranje svetline,
- tip II a – raste nekoliko dvignjen nad nivo notranje svetline,
- tip II b – raste v nivoju notranje svetline,
- tip II c – raste nekoliko pod nivojem notranje svetline in
- tip III – raste pod nivojem notranje svetline.

Na Japonskem odkrijejo zgodnjo obliko raka želodca v 50 %. Ta odstotek je veliko nižji v zahodnem svetu in znaša 15-20 % (9, 25). Bolniki z zgodnjim rakom želodca imajo zelo dobro prognozo, saj je po japonskih avtorjih 5-letno preživetje več kot 95 % (36, 37).

Patološka klasifikacija napredovelega raka želodca po Borrmannu

Napredovali rak želodca je vsak maligni tumor želodca, ki prerašča preko submukozne v ostale sloje stene želodca. Glede na makroskopski izgled napredovelega raka želodca na steni želodca ga delimo po Borrmannu na:

- tip I – polipozen,
- tip II – polipozno-ulcerozni,
- tip III – ulcerozno-infiltrativen in
- tip IV – infiltrativen.

Intestinalni tip se pogosteje pojavlja kot tip I in II po Borrmannu, difuzni tip pa kot tip III in IV. Tumori tipa I in II po Borrmannu so zelo pogosto dobro diferencirani tumori, tumorji tipa III in IV pa so pogosto slabše diferencirani (21, 38).

Histološka klasifikacija po WHO

Žlezni rak želodca predstavlja 95–97 % vseh malignomov želodca. To so po definiciji maligni tumorji žleznega epitelija, sestavljeni iz tubularnih, acinarnih ali papilarnih struktur. Histološka tipizacija žleznega raka želodca poteka na osnovi priporočil WHO (39). Velik del žleznih karcinomov kaže različno histološko zgradbo v različnih delih tumorja.

Tumor klasificiramo po WHO-klasifikaciji glede na tip, ki v tumorju prevladuje. Ločimo:

- tubularni,
- papilarni,
- mucinozni,
- pečatnocelični,
- adenoskvamozni,
- drobnocelični in
- nediferencirani tumor.

V dveh nemških multicentričnih študijah je bilo 45–50 % tubularnih žleznih karcinomov, 15–20 % pečatnoceličnih karcinomov, 5–10 % papilarnih in 5–10 % mucinoznih in manj kot 5 % nediferenciranih karcinomov. Ostali tipi predstavljajo manj kot 1 % karcinomov želodca (40, 41). Po podatkih iz literature histološka klasifikacija po WHO nima večjega napovednega pomena.

Klasifikacija po Lauren

Na osnovi razlik v celični strukturi in načinu razraščanja je leta 1965 Lauren razdelil rak želodca v dve skupini: intestinalni in difuzni tip (8, 9). Približno 46 % rakov želodca je intestinalnega, 36 % difuznega in 18 % mešanega tipa. Ta klasifikacija je pomembna pri načrtovanju zdravljenja.

Intestinalni tip raka

Intestinalni tip raste kot dokaj dobro omejena tumorska masa celic, ki so podobne intestinalnim stebričastim celicam. Tumorske celice so dobro ali zmerno diferencirane, reaktivni vnetni odgovor je močno izražen, celična kohezija je ohranjena, tumor pa je običajno ostro omejen od okolice. Nastaja na vnetno okvarjeni in displastično spremenjeni sluznici želodca, pretežno pri starejših ljudeh. Ker ta oblika raka prevladuje v rizičnih okoljih, ga imenujejo epidemičen tip.

Difuzni tip raka

Difuzni tip raste manj dobro razmejeno od okolnega tkiva kot intestinalni tip in se širi v sluznici in tudi v globljih slojih želodca v vse smeri od osnovnega tumorja, kohezija med celicami je slaba, tumorski rob pa je slabo omejen od okolnega zdravega tkiva. Nastane na nevnetno spremenjeni sluznici in je pogojen z genetskimi dejavniki. Imenujejo ga tudi endemski tip (24).

Mešani tip raka

O mešanem tipu (15–20 %) govorimo, kadar so prisotne značilnosti difuznega in intestinalnega tipa.

Širjenje intestinalnega in difuznega tipa raka želodca po steni želodca je različno. Pri intestinalnem tipu napredovelega raka želodca najdemo rakave celice le še nekaj milimetrov vstran od makroskopsko vidnega roba tumorja. Drugače je pri napredovalem difuznem tipu, kjer lahko najdemo otočke rakavih celic predvsem v subserozi in submukozi še nekaj centimetrov proč od makroskopskega roba tumorja. Iz tega izhajata različna pristopa pri načrtovanju obsežnosti resekcije. Zaželen proksimalni varnostni rob pri intestinalnem tipu je 4–5 cm, pri difuznem pa 8–10 cm. Ob

upoštevanju teh principov lahko dosežemo približno enako 5-letno preživetje pri obeh tipih raka želodca (42, 43).

Klasifikacija glede na stopnjo diferenciacije rakavih celic

Stopnja diferenciacije tumorja se določa glede na morfološko podobnost tumorja s tkivom, iz katerega tumor izhaja, stopnjo mitotske aktivnosti jedra ter morebitnih jedrnih anomalij tumorskih celic (24, 39). Kadar so v tumorskem tkivu prisotne celice z različno diferenciacijo, ga uvrstimo v najvišjo stopnjo. Stopnjo diferenciacije po WHO-klasifikaciji izražamo od G1 do G4 (tabela 1).

Tabela 1. Klasifikacija glede na diferenciranost malignih celic.

G 1	dobra diferenciranost (nizka stopnja malignosti)
G 2	zmerna diferenciranost (srednja stopnja malignosti)
G 3	slaba diferenciranost (visoka stopnja malignosti)
G 4	ni diferenciacije (visoka stopnja malignosti)

Pečatnocelični karcinomi se uvrščajo v G3, nediferencirani pa v G4. Intestinalni tip je glede na diferenciranost večinoma G1 ali G2, redko G3, pri difuznem tipu pa je diferenciranost slabša in ustreza G3 in G4 (39).

TNM-klasifikacija

Razširjenost tumorja najbolje ovrednotimo s pomočjo TNM-klasifikacije, ki opredeljuje obseg bolezni glede na primarni tumor (T), njegovo razširjenost v regionalne bezgavke (N) in oddaljene zasevke (M). V svetu je najbolj uveljavljena UICC (fr. *Union Internationale Contre le Cancer*) TNM-klasifikacija, ki je usklajena z AJCC (angl. *American Joint Committee of Cancer*) klasifikacijo, na Daljnem vzhodu pa uporabljajo nekoliko drugačno, klasifikacijo JCGC (angl. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*) (21). Pri klinični klasifikaciji dodamo TNM-oznaki predpono 'c', pri patološki klasifikaciji, ki je najbolj natančna in dokončna, pa 'p'. V primeru, da ocena primarnega tumorja ni možna, označimo stadij z x (pTx, pNx, pMx).

Do sedaj je bila aktualna zadnja UICC-klasifikacija iz leta 2002, januarja 2010 pa je prišla v veljavo nova UICC-klasifikacija, ki se v ne-

katerih pogledih razlikuje od prejšnje (44, 45). Po do sedaj veljavni klasifikaciji smo glede tumorske infiltracije na steni želodca ločili stadije od T1 do T4, s tem da sta stadija T1 in T2 bila razdeljena v dve podskupini a in b (tabela 2a). Kot preraščanje na sosednje organe se razume neposredna tumorska infiltracija vranice, prečnega širokega črevesa, jeter, prepone, trebušne slinavke, trebušne stene, nadledvične žleze, ledvice, tankega črevesa in retroperitoneja. *Omentum majus*, *omentum minus*, dvanajstnik in požiralnik ne spadajo med sosednje organe želodca. Intramuralno širjenje iz želodca v dvanajstnik ali požiralnik klasificiramo glede na največjo globino tumorske infiltracije na katerem koli mestu. UICC TNM-klasifikacija že od leta 1997 pri raku želodca loči tri kategorije glede zasevanja v regionalne bezgavke (N1, N2, N3) (tabela 3a). Ocenjuje se skupno število regionalnih bezgavk z metastazami.

Po novi klasifikaciji pa se adenokarcinomi želodca, ležeči do 5 cm od ezofagogastričnega prehoda, uvrščajo k tumorjem požiralnika, tumorji, ki ležijo pod kardijo želodca (več kot 5 cm od ezofagogastričnega prehoda distalno), pa se uvrščajo k tumorjem želodca. V primerjavi s predhodno klasifikacijo so razlike tako glede zamejitve tumorske infiltracije na steni želodca (T) (tabela 2b), kakor tudi glede stadija bezgavk (N) (tabela 3b).

Pogoj za pravilno ocenitev stadija glede zasevkov v bezgavkah je najmanj 16 pregledanih bezgavk. Za določitev pN je pomembno število prizadetih bezgavk. Zasevki v bezgavke paraaortalno, ob mezenterialnem pediklu in retropankreatično se ocenjujejo kot oddaljeni zasevki (M1).

Po UICC TNM-klasifikaciji opazujemo le prisotnost oddaljenih zasevkov ne glede na lokalizacijo (tabela 4). Stadij, opredeljen po UICC-klasifikaciji, zajema stadije od I do IV s podskupinami a in b v UICC-stadiju I in III. Oblikujemo ga na osnovi dokončne patohistološke zamejitve po TNM-klasifikaciji (pTNM). V posamezni skupini UICC-klasifikacije so tisti pTNM-stadiji, ki imajo podobno prognozo glede preživetja. Spremembe v UICC-stadijih v klasifikaciji iz leta 2002 in 2009 so podane v tabelah 5a in 5b.

S črko R označujemo, ali je bila resekcija napravljena v zdravo (R0) ali pa ne (R1 ali

Tabela 2a. *TNM-klasifikacija (UICC 2002) – patološka ocena globine tumorske infiltracije (pT).*

T1	a	Tumor se vrašča v mukozo (invazija preko lamine proprie)
	b	Tumor se vrašča v submukozo
T2	a	Tumor se vrašča v muskularis proprio
	b	Tumor se vrašča v subserozo
T3		Tumor prerašča serozo (vrašča se v visceralni peritonej)
T4		Tumor se vrašča v sosednje organe

Tabela 2b. *TNM-klasifikacija (UICC 2009) – patološka ocena globine tumorske infiltracije (pT).*

T1	a	Tumor se vrašča v mukozo (invazija preko lamine proprie)
	b	Tumor se vrašča v submukozo
T2		Tumor se vrašča v muskularis proprio
T3		Tumor se vrašča v subserozo
T4	a	Tumor prerašča serozo (vrašča se v visceralni peritonej)
	b	Tumor se vrašča v sosednje organe

Tabela 3a. *TNM-klasifikacija (UICC 2002) – patološka ocena prizadetosti regionalnih bezgavk (pN).*

N0		Ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1		Zasevki v 1–6 bezgavkah
N2		Zasevki v 7–14 bezgavkah
N3		Zasevki v več kot 16 bezgavkah

Tabela 3b. *TNM-klasifikacija (UICC 2009) – patološka ocena prizadetosti regionalnih bezgavk (pN).*

N0		Ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1		Zasevki v 1–2 bezgavkah
N2		Zasevki v 3–6 bezgavkah
N3	a	Zasevki v 7–15 bezgavkah
	b	Zasevki v več kot 17 bezgavkah

Tabela 4. *TNM-klasifikacija – patološka ocena prisotnosti oddaljenih zasevkov (pM).*

M0		Ni oddaljenih zasevkov
M1		Prisotni so oddaljeni zasevki

Tabela 5a. Ocena končnega stadija po UICC-klasifikaciji 2002 in zastopanost v posameznih stadijih v seriji bolnikov, operiranih zaradi raka želodca v Univerzitem kliničnem centru (UKC) Maribor (skupaj 657 bolnikov, nepopolni podatki za 187 bolnikov).

	T	N	M	UKC Maribor
Stadij IA	T 1	N 0	M 0	8,5%
Stadij IB	T 1	N 1	M 0	9,4%
	T 2	N 0	M 0	
Stadij II	T 1	N 2	M 0	13,7%
	T 2	N 1	M 0	
	T 3	N 0	M 0	
Stadij IIIA	T 2	N 2	M 0	15,8%
	T 3	N 1	M 0	
	T 4	N 0	M 0	
Stadij IIIB	T 3	N 2	M 0	9,3%
Stadij IV	T 1–3	N 3	M 0	14,8%
	T 4	N 1–3	M 0	
	T 1–4	N 1–3	M 1	

Tabela 5b. Ocena končnega stadija po UICC-klasifikaciji 2009.

	T	N	M
Stadij I A	T1	N0	M0
Stadij I B	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij II A	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij II B	T1	N4	M0
	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N1	M0
Stadij III A	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
Stadij III B	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0–1	M0
Stadij III C	T4a	N3	M0
	T4b	N2–3	M0
Stadij IV	vsak T	vsak N	M1

R2). Po pregledu patohistološkega preparata pri resekciji v zdravo se ne najde niti mikroskopsko majhnih ostankov tumorja. Pri nepopolni resekciji pa so vidni makroskopski ostanki tumorja v preparatu (R2) ali pa so vidni mikroskopski ostanki tumorja v resekcijskem robu tumorja (R1). Resekcija v splošnem ni radikalna, kadar so prisotni oddaljeni zasevki, ki niso bili odstranjeni, ne glede nato, ali je bila lokalno resekcija napravljena v zdravo.

KIRURŠKI VIDIKI ZDRAVLJENJA

Zaenkrat še vedno velja, da lahko samo s kirurško resekcijo v zdravo (R0) nudimo bolnikom z žleznim rakom želodca upanje na dolgoročno preživetje. Ali bo le-ta izvedljiva, je odvisno od zamejitve rakavega obolenja na želodcu in od splošne sposobnosti bolnika za operacijo.

Dodatne možnosti zdravljenja nudita kemoterapija (KT), radioterapija (RT) in kombinacija obeh (KRT). Namen dodatnega onkološkega zdravljenja je izboljšanje rezultatov zazdravitvenega kirurškega zdravljenja.

Pri bolnikih, kjer zazdravitveno zdravljenje ni več mogoče, je treba usmeriti vse sile v učinkovito paliativno zdravljenje. Včasih je za potrebe paliativnega zdravljenja smiselna tudi KT ali RT.

Osnovni principi standardizirane radikalne gastrektomije z limfadenektomijo

Cilj operacije je bil doseči resekcijo R0 (zagotoviti 4–5 cm prosti kirurški rob pri intestinalnem tipu ali 8–10 cm prosti rob pri difuznem tipu raka po Laurenu) in D2-limfadenektomijo (2, 4, 5, 9, 15, 20, 23).

Limfadenektomija je opredeljena kot D1 pri odstranitvi bezgavk prve lože (bezgavke 1–6), kot D2 pri dodatni odstranitvi bezgavk druge lože (bezgavke 7–12 in 13) ali kot D3, pri čemer odstranimo poleg bezgavk prve in druge še bezgavke tretje lože (bezgavke 13–20).

Da bi dosegli zastavljene cilje, se pri večini prepilorično lokaliziranih tumorjev ter pri antralno lokaliziranih tumorjih intestinalnega tipa odločamo za vsaj distalno subtotal-

no gastrektomijo. Pri tumorjih v proksimalnih dveh tretjinah želodca ter pri večini antralnih tumorjev difuznega tipa pa je indicirana totalna gastrektomija. Pri tumorjih v proksimalni tretjini, ki zajemajo kardijo (EGP tip 2 in 3), praviloma razširimo resekcijo na spodnjih 5–10 cm požiralnika. Med ostale, redkeje uporabljene, metode spada proksimalna resekcija želodca, ki jo izvajamo samo pri izbranih bolnikih s tumorji v proksimalni tretjini želodca. Glede na to, da je vedno več tumorjev želodca v zgornjih dveh tretjinah želodca, je totalna gastrektomija (z distalno ezofagektomijo ali brez) najpogostejše izvajana resekcija (2, 4, 5, 9, 15, 20, 23). Najpogostejše vrste operacij, opravljene na Oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor, so podane v tabeli 6.

Standarden obseg limfadenektomije pri napredovalem resektabilnem raku želodca je D2-limfadenektomija. To pomeni, da odstranimo vse bezgavke prve in druge lože. Razširitev na t. i. D3-limfadenektomijo opravimo le izjemoma, saj do sedaj ni jasnih poročil o njeni prednosti (5, 9, 20, 41, 46, 47). Pri bolnikih s tumorjem v ezofagogastričnem prehodu je treba v limfadenektomiji zajeti tudi bezgavke v retroperitoneju levo od aorte (bezgavke 16 po JCGC-klasifikaciji) in bezgavke s paraezofagealnega področja v spodnjem mediastinumu (bezgavke 20, 110 in 111 po JCGC-klasifikaciji) (19, 23). Kadar gre za tumor blizu pilorusa, je treba odstraniti bezgavke v področju hepatoduodenalnega ligamenta in za glavo trebušne slinavke (bezgavke 12 in 13 po japonski klasifikaciji). D2-limfadenektomija se je izkazala kot smiselna predvsem v določenih stadijih napredovelega raka želodca (UICC II in IIIa), kar potrjujejo številna poročila v literaturi, pa tudi poročila iz obeh kliničnih centrov v Sloveniji (4, 5, 19, 23, 47).

Z računalniško podprtim sistemom po Maruyami lahko do določene mere ocenimo verjetnost zasevkov v bezgavkah v odvisnosti od mesta tumorja in globine infiltracije tumorja. Ta sistem do neke mere omogoča za posameznega bolnika prilagojen obseg limfadenektomije. O uporabi tega sistema v praksi obstajajo že poročila tudi iz Slovenije (48).

Tabela 6. Vrste operacij pri bolnikih z žleznim rakom želodca operiranih v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor v obdobju od 1. 1. 1992 do 31. 7. 2009 (skupaj 657 R0-resekcij).

Vrsta operacije	Število	%
Distalna gastrektomija	231	35,2
Totalna gastrektomija	337	51,3
Totalna gastrektomija z distalno ezofagektomijo	43	6,5
Resekcija krna želodca	17	2,6
Proksimalna resekcija	25	3,8
Atipične resekcije	4	0,6

Rekonstrukcija kontinuitete prebavne cevi se opravi pri distalni subtotalni gastrektomiji po tipu Bilroth II ali pa po tipu izolirane vijuge po Rouxu. Pri totalni gastrektomiji rekonstruiramo kontinuiteto po tipu izolirane vijuge po Rouxu. Alternativa tem metodam rekonstrukcije je lahko interponat z vijugo tankega črevesa (4, 5).

Multivisceralne resekcije

Multivisceralne resekcije so resekcije želodca, pri katerih je treba odstraniti še katerega od sosednjih organov, ki so infiltrirani s primarnim tumorskim procesom. Indicirane so samo, kadar lahko s tem dosežemo resekcijo R0. Predpogoj za to je, da je bolnik v dovolj dobrem splošnem stanju. Dodatno opravljena splenektomija ne šteje kot multivisceralna resekcija (9, 48). Rezultati naše analize govorijo, da je bila multivisceralna resekcija potrebna pri 8 % bolnikov. Najpogosteje je bil odstranjen levi del trebušne slinavke in/ali kolon transversum (5).

Strategija multimodalnega principa zdravljenja glede na stadij

Zaenkrat je v Sloveniji standardno zdravljenje resektabilnega raka želodca R0-resekcija. Pri bolnikih v stadiju T več kot 2a in/ali N več kot 0 je indicirana še adjuvantna KRT (4, 50, 52). Pri bolnikih, kjer ugotovimo lokalno neresektabilen proces, pristopimo h KRT. Po nekaj ciklih KRT-stopnjo odgovora presodimo s slikovnimi preiskavami. V primeru, da se izkaže proces kot resektabilen, pristopimo k operaciji s ciljem R0-resekcije (50).

V zadnjem času je vse več poročil o za posameznega bolnika prilagojenem zdravljenju. Tako v Nemčiji priporočajo, da se pri začetnem raku želodca (UICC I) izvede manj invaziven postopek v smislu endoskopske tumorske ablacije ali laparoskopske klinaste resekcije (9, 37, 53). Pri bolnikih v stadiju več kot UICC Ia in manj kot UICC IIb je smiselna R0-resekcija želodca in D2-limfadenektomija. Pri stadiju več kot T2a in več kot N0 sledi adjuvantna kemoradioterapija. Pri bolnikih v stadiju IIb in več se zdravljenje začne z neoadjuvantno kemoradioterapijo. Če je po neoadjuvantni KRT obolenje resektabilno, se pristopi k operaciji s ciljem R0-resekcije (9). V odvisnosti od stadija (> T2a in > N0) lahko sledi še adjuvantna KRT (50, 51). Takšen selektiven pristop pa zahteva dobro predoperativno zamejitev (EUZ, CT, NMR), ki ni povsod dosegljiva (29–34).

Paliativno kirurško ukrepanje

Za paliativno operativno zdravljenje se odločamo pri grozečem ali pa že obstoječem zapletu (zožitev, krvavitev). Če je bolnik v dobrem splošnem stanju in če lokalne okoliščine to dovoljujejo, se bomo odločili za resekcijo. Na vsak način je zaželeno, da anastomoze po resekciji formiramo v zdravem področju. Alternativa resekciji pri zožitvi je pri nižje ležečih tumorjih obvodna gastroenteroanastomoza.

Upoštevati je treba podatek iz literature, ki govori, da je pričakovano preživetje bolnikov po paliativnih postopkih okrog 6 mesecev. Izbrati moramo zato takšno metodo paliativnega zdravljenja, po kateri bo rehabilitacija čim krajša in kvaliteta preostalega življenja tem boljša (54–57).

Naši rezultati so pokazali, da je R2-resekcija želodca smiselna le pri izbranih bolnikih z zaporo ali krvavitvijo, ki so stari manj kot 66 let, so v zadovoljivem splošnem stanju (ASA < 3) in brez difuzne karcinoze (54).

Zapleti in umrljivost po operacijah

Čeprav je bil z bolj radikalnim kirurškim pristopom pri zdravljenju raka želodca dosežen velik napredek glede dolgoročnega preživetja (5-letno preživetje blizu 50%), pa

zapleti po tovrstnih kirurških posegih lahko predstavljajo problem, ki lahko zniža dolgo-ročno preživetje in poslabša kakovost življenja, na kar opozarjajo avtorji tako z zahoda kot z vzhoda (59–61). Pogostost vseh pooperativnih zapletov in umrljivost po gastrektomijah je v razponu med 10–46 % in 0,5–16 % (3, 5, 9, 58).

Rezultati naše študije po 772 resekcijah želodca (R0 in R2) zaradi raka želodca v obdobju 18 let kažejo, da so se zapleti pojavili pri skupno 24 % bolnikov. Vseh splošnih zapletov je bilo 8,9 %, kirurških pa 23,7 %, pri 1,6 % bolnikov pa smo beležili tako kirurške kot splošne zaplete (tabela 6 in 7). Umrljivost zaradi splošnih in kirurških zapletov je bila 36 in 23 %. V skupini bolnikov po R0-resekcijah so pooperativni kirurški zapleti in

30-dnevna umrljivost v zadnjem 7-letnem obdobju naše študije upadli na 14 % oz. 3,6 %. V istem času je 5-letno preživetje še naraščalo (na blizu 50 %) v primerjavi s prvim obdobjem izpred 18 let, in to navkljub temu, da smo prav v zadnjem obdobju opravili več bolj obsežnih operacij kot pred tem (58).

Rezultati naše analize glede pogostosti in strukture zapletov so podobni rezultatom vzhodnih in nekaterih zahodnih avtorjev (8, 60, 61). Slabo izhodiščno splošno stanje (ASA 3) je pomemben dejavnik za pojav zapleta po resekciji zaradi raka želodca (58).

Dejstvo je, da bo do zapletov prihajalo tudi v prihodnosti, bistveno pa je, kakšen pri-stop ima kirurška ekipa do zapletov in kakšne so možnosti zdravstvene ustanove za reševanje takšnih zapletov.

Tabela 7. Tipi kirurški zapletov in umrljivost glede na vrsto zapleta.

Vrsta kirurškega zapleta	Umrli	Skupaj
Trebušni absces	4 (14,8 %)	27
Iztekanje iz krna dvanaestnika	5 (55,6 %)	9
Zatekanje iz anastomoze	10 (58,8 %)	17
Iztekanje iz žolčevoda	0 (0 %)	3
Iztekanje iz enteroanastomoze	1 (100 %)	1
Ileus	1 (25 %)	4
Krvavitev	1 (8,3 %)	12
Vnetje trebušne slinavke	2 (18,2 %)	11
Obilno zatekanje mezge na dren (> 500 ml/dan)	1 (12,5 %)	8
Nenavadni zapleti*	5 (71,4 %)	7
Dehiscence laparotomije	1 (14,3 %)	7
Holecistitis	0 (0 %)	5
Okužba rane	0 (0 %)	20
Skupaj	30	131

* – tromboza vene mezenterike superior, Fournierova gangrena, tatrogena perforacija požiralnika, perforacija debelega črevesa, ishemični kolitis (58).

Tabela 8. Vrste splošnih zapletov (58).

Vrste splošnih zapletov	Umrli	Skupaj
Kardiogeno	6 (42,9 %)	14
Respiratorna odpoved	7 (26,9 %)	26
Pljučna embolija	2 (100,0 %)	2
Odpoved jeter	2 (66,7 %)	3
Prehodni paralitični ileus (nekirurško pogojen)	0 (0 %)	6
Srčno pljučno popuščanje	8 (57,1 %)	14
Drugo	0 (0 %)	4
Skupaj	25 (36,2 %)	69

Tabela 9. Pričakovano 5-letno preživetje po UICC-stadijih v Združenih državah Amerike, Nemčiji, na Japonskem in v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor.

UICC STADIJ	ZDA (n = 6525)	Nemčija (n = 1654)	Japonska (n = 1679)	UKC Maribor (n = 657*)
Stadij IA	60 %	85 %	96 %	85 %
Stadij IB	45 %	70 %	94 %	70 %
Stadij II	28 %	45 %	87 %	45 %
Stadij IIIA	15 %	30 %	60 %	38 %
Stadij IIIB	10 %	18 %	40 %	31 %
Stadij IV	5 %	10 %	10 %	13 %

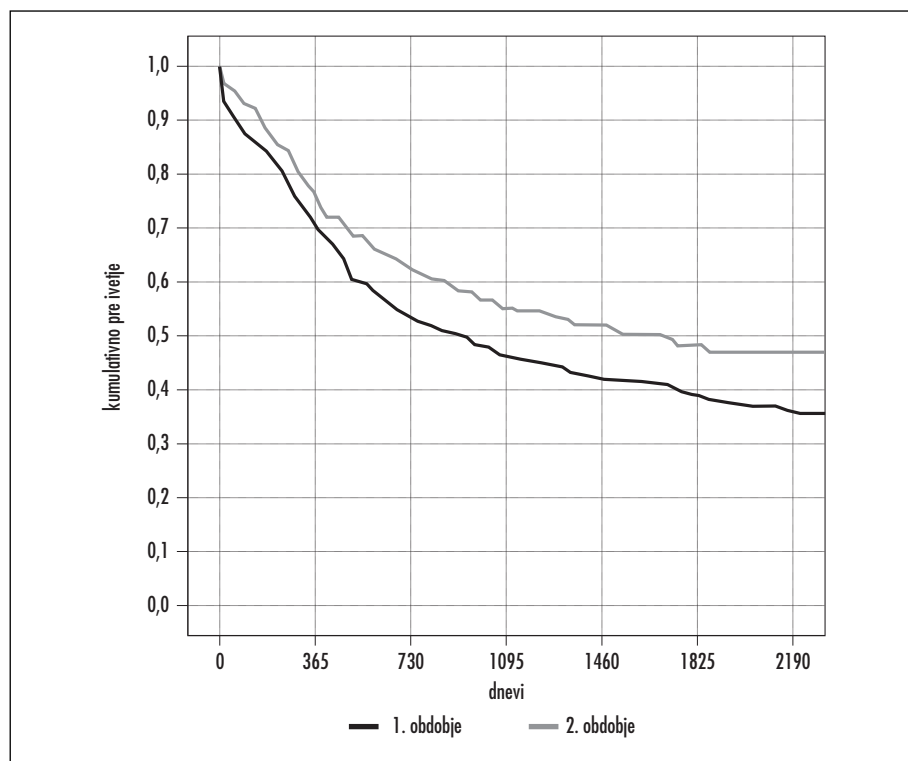
* – R0-resekcije.

PROGNOZA

Bolniki z žleznim rakom želodca imajo upanje na dolgoročno prognozo le v primeru, da je možna R0-resekcija. Pomembno vlogo ima tudi stadij obolenja (pTNM, UICC). V zadnjih 20 letih se je tudi v zahodnem svetu spremenil pristop k zdravljenju žleznega raka želodca, saj so bila sprejeta načela standardizirane

radikalne resekcije z D2-limfadenektomijo, podobno kot na Japonskem. Posledica so zelo dobri rezultati kirurškega zdravljenja v smislu dolgoročnega preživetja (21, 22).

V zadnjem času je vedno več centrov, katerih rezultati kirurškega zdravljenja raka želodca so primerljivi z japonskimi (tabela 8). Tudi v Sloveniji smo priča izboljšanju dolgoročnega preživetja po kirurškem zdravljenju,



Slika 1. Petletno preživetje glede na obdobje študije pri R0-reseciranih bolnikih z rakom želodca brez oddaljenih metastaz v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor. n = 629; p = 0,013; 1. obdobje: 1992–2001; 2. obdobje: 2002–2009.

v zadnjih 9 letih pa so se rezultati še dodatno izboljšali, verjetno tudi na račun uvedbe pooperativne KT in RT pri bolnikih po R0-resekcijah (slika 1) (3–5, 47, 50). Domača poročila iz obeh kliničnih centrov glede dolgoroč-

nega preživetja, pooperativne obolevnosti in umrljivosti kažejo na to, da smo nivo razvityh centrov v zahodnem svetu že dosegli (tabela 8) (4, 5, 47, 50, 51).

LITERATURA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. Dicken BJ, Bigham DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and future directions. *Ann Surg.* 2005; 241: 27–39.
3. Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Epidemiologija karcinoma želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 1–11.
4. Gajzer B, Ivanecz A, Horvat M, et al. Rezultati standardiziranega multimodalnega zdravljenja bolnikov z resektabilnim rakom želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 96–107.
5. Potrč S, Kavalari R, Hajdinjak T, et al. What have we learned from surgical treatment of gastric adenocarcinoma? A comparison of two periods. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116 Suppl 2: 56–9.
6. Sharma P. Cancer of the esophagogastric junction: epidemiology and pathogenesis. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6: 516–7.
7. Mayne ST, Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J Nutr.* 2002; 132 Suppl 11: 3467–70.
8. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: 31–49.
9. Siewert JR, Sendler A, Lordick F. Magenkarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie.* 2th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 445–81.
10. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 252–8.
11. Helicobacter pylori and cancer collaborative group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001; 49: 347–53.
12. Tepeš B. Etiologija raka želodca in možnosti preventive. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 12–32.
13. IARC Working Group. Helicobacter pylori. In: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Views and expert opinions of an IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC; 1994. p. 177–240.
14. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol.* 2001; 36: 445–56.
15. Ramia JM, Sancho E, Lozano O, et al. Ménétrier's disease and gastric cancer. *Cir Esp.* 2007; 81: 153–4.
16. Thorban S, Böttcher K, Etter M, et al. Prognostic factors in gastric stump carcinoma. *Ann Surg.* 2000; 231: 188–94.
17. Keller G, Grimm V, Vogelsang H, et al. Analysis for microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. *Int J Cancer.* 1996; 68: 571–6.
18. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ.* 2004; 157: 327–49.
19. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol.* 2000; 9: 35–41.
20. Roder JD. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Gastrointestinale Tumoren. 5th ed. München: Tumorzentrum München; 1997.
21. Japanese research society for gastric cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English ed. Tokyo: Kanehara; 1995.
22. Fujii K, Isozaki H, Okajima K, et al. Clinical evaluation of lymph node metastasis in gastric cancer defined by the fifth edition of the TNM classification in comparison with the Japanese system. *Br J Surg.* 1999; 86: 685–9.
23. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006; 15: 751–64.

24. Hermanek P, Wittekind C. Histological typing and grading of gastric carcinomas. Part 3. Pathology. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, et al, eds. *Gastric Cancer*. Berlin (etc): Springer; 1993.
25. Siewert JR. Magencarcinom. In: *Chirurgische Gastroenterologie*. 2th ed. Berlin (etc): Springer; 1992. p. 675–740.
26. Duančić V, Švajger A. *Osnove embriologije čovjeka: za studente opće medicine i stomatologije*. 10th ed. Beograd: Medicinska knjiga; 1988.
27. Tušek Bunc K. Bolnik s težavami v predelu želodca v ambulantni zdravniku družinske medicine. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 33–48.
28. Crea N, Di Fabio F, Pata G, et al. APACHE II, POSSUM, and ASA scores and the risk of perioperative complications in patients with colorectal disease. *Ann Ital Chir*. 2009; 80: 177–81.
29. Zuccaro G. Diagnosis and staging of gastric carcinoma by endoscopic ultrasonography. In: Meyers AM, ed. *Neoplasms of the digestive tract. Imaging, staging and management*. New York: Lippincott Raven Publishers; 1998. p. 137–42.
30. Wang JY, Hsieh JS, Huang YS, et al. Endoscopic ultrasonography for preoperative locoregional staging and assessment of resectability in gastric cancer. *Clin Imaging*. 1998; 22: 355–9.
31. Rosch T. Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995; 5: 549–57.
32. Zhang QL. Present status and prospect of endoscopic ultrasonography. *Chin J Dig Endosc*. 1998; 15: 195–6.
33. Podkrajšek M. Ocena razširjenosti raka želodca s CT in MR preiskavo. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 69–75.
34. Heusner TA, Hahn S, Hamami ME, et al. Gastrointestinal 18F-FDG accumulation on PET without a corresponding CT abnormality is not an early indicator of cancer development. *Eur Radiol*. 2009; 19: 2171–9.
35. Rotovnik Kozjek N, Mlakar Mastnak D. Ali bolnik po operaciji na želodcu potrebuje posebno dieto? In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 167–80.
36. Skok P. Endoskopski ultrazvok pri boleznih želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 58–68.
37. Stefanović M. Endoskopska ablacija zgodnjega raka želodca: kdaj, kako? In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 76–88.
38. Shiozawa N, Kodama M, Chida T, et al. Recurrent death among early gastric cancer patients: 20-years' experience. *Hepatogastroenterology*. 1994; 41: 244–7.
39. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological typing of oesophageal and gastric tumors: WHO international histological classification of tumors. 2nd ed. Berlin: Springer; 1990.
40. Rohde H, Gebbensleben B, Bauer P, et al. Has there been any improvement in the staging of gastric cancer? Findings from the German gastric cancer TNM study group. *Cancer*. 1989; 64: 2465–81.
41. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, et al. German gastric carcinoma study group. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection: results of the German gastric carcinoma study. *Br J Surg*. 1993; 80: 1015–8.
42. Cimerman M, Repše S, Jelenc F, et al. Comparison of Laurenžs, Mingžs and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. *Int Surg*. 1994; 79: 27–32.
43. Horing D, Hermanek P, Gall FP. The significance of the extend of proximal margin of clearance in gastric cancer surgery. *Scand J Gastroenterol*. 1987; 22 Suppl 133: 69.
44. TNM classification of malignant tumors (UICC). 6th ed. Berlin: Springer; 2002.
45. TNM classification of malignant tumors (UICC). 6th ed. Berlin: Springer; 2009.
46. Kitajima M. Strategies for gastric cancer treatment in the twenty-first century: minimally invasive and tailored approaches integrating basic science and clinical medicine. *Gastric Cancer*. 2005; 8: 55–8.
47. Omejc M, Mekicar J. Ali obseg limfadenektomije vpliva na dolgoročno preživetje bolnikov z rakom želodca? Analiza serije 636 bolnikov. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 108–14.
48. Mekicar J, Omejc M. Napoved zasevanja raka želodca v regionalne bezgavke s pomočjo računalniške analize. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 188–208.
49. Repše S. Razširjene multivisceralne resekcije pri raku želodca. In: Repše S, eds. *Kirurgija želodca. Zbornik simpozija*. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1995. p. 129–33.

50. Oblak I, Anderluh F, Velenik V. Po- in predoperativna radiokemoterapija raka želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 158–66.
51. Ocvirk J. Sistemsko zdravljenje karcinoma želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 147–57.
52. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 725–30.
53. Horvat M, Ivanecz A, Gajzer B, et al. Intragastrične laparoskopske resekcije: možnosti minimalno invazivnega zdravljenja submukoznih tumorjev. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 89–95.
54. Potrč S, Koren Z, Šturm M, et al. Paliativni kirurški posegi pri bolnikih s karcinomom trebušne slinavke. *Gastroenterology.* 2001; 5: 53–5.
55. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, et al. Dutch gastric cancer group. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg.* 2002; 89: 1438–43.
56. Jeung HC, Rha SY, Jang WI, et al. Treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative chemotherapy. *Br J Surg.* 2002; 89: 460–6.
57. Yoshikawa T, Kanari M, Tsuburaya A, et al. Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 1712–5.
58. Rumpf D, Jagrič T, Hazabent M, et al. Zapleti po gastrektomijah zaradi raka želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 239–58.
59. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 1995; 345: 745–8.
60. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, 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; 22: 2069–77.
61. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. East Asia Surgical Oncology Group. Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer: a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons. *Hepatogastroenterology.* 2006; 53: 389–94.